

**FUNKTIONELL-MOTORISCHES OUTCOME UND
KORTIKALE REORGANISATION NACH
MAKROREPLANTATION DER OBEREN
EXTREMITÄT**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Carolina Heinke
geboren am 29.04.1988 in Gera**

Gutachter

- 1. Prof. Dr. Dr. Gunther Hofmann, Jena**
- 2. Prof. Dr. Thomas Weiß, Jena**
- 3. PD Dr. Frank Siemers, Halle/S.**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 3. November 2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Zusammenfassung.....	7
2 Einleitung	9
2.1 Makroreplantation.....	9
2.2 Outcome nach Makroreplantation.....	11
2.3 Kortikale Reorganisation	13
2.3.1 Kortikale Reorganisation nach Replantation	14
2.3.2 Kortikale Reorganisation im motorischen Kortex	15
2.3.3 Formen der kortikalen Reorganisation	16
2.3.4 Zeitliche Aspekte der Kortikalen Reorganisation.....	18
2.3.5 Kortikale Reorganisation infolge von Schmerzen.....	19
3 Fragestellungen und Ziele der Arbeit	22
4 Methoden	24
4.1 Stichprobe	24
4.2 Ablauf der Untersuchungen.....	27
4.3 Motorik.....	28
4.4 Handkraft.....	29
4.5 Funktionalität	30
4.5.1 Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH)	30
4.5.2 Jebsen Test of Hand Function (JTHF)	31
4.6 Schmerz infolge der Makroreplantation	33
4.6.1 Deutscher Schmerzfragebogen (DSF).....	33
4.6.2 Schmerzgraduierung nach von Korff.....	35
4.7 Magnetresonanztomografie	37
4.7.1 Grundlagen der Magnetresonanztomografie	37

4.7.2	Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomografie	39
4.7.3	Datenakquisition	40
4.7.4	fMRT – Datenverarbeitung	41
4.7.5	Analyse der fMRT – Daten	44
4.8	Statistische Auswertung	45
5	Ergebnisse	47
5.1	Motorische und funktionelle Ergebnisse	47
5.1.1	Bewegungsumfang nach der Neutralnullmethode	47
5.1.2	Handkraft	51
5.1.3	Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH)	52
5.1.4	Jebsen Test of Hand Function (JTHF)	53
5.1.5	Zusammenfassung der motorischen und funktionellen Ergebnisse	58
5.2	Schmerz infolge von Makroreplantation	61
5.2.1	Deskriptive Analyse der einzelnen Parameter des DSF	61
5.2.2	Interferenzstatistische Analyse	63
5.3	Kortikale Reorganisation	64
5.3.1	Deskriptive Analyse	65
5.3.2	Interferenzstatistische Analyse	68
5.3.3	Zusammenhang zwischen kortikaler Reorganisation und Funktionalität	68
6	Diskussion	69
6.1	Diskussion der Ergebnisse aus den Funktionstests	70
6.1.1	Methodische Vorbetrachtungen zu den motorischen Testverfahren	70
6.1.2	Motorik	71
6.1.3	Handkraft	73
6.1.4	DASH - Score	74
6.1.5	Jebsen Test of Hand Function	77
6.2	Beeinflussende Faktoren auf das funktionelle Outcome	79
6.2.1	Amputationshöhe	79

6.2.2	Amputationsart.....	81
6.2.3	Alter	81
6.2.4	Nervenverletzung.....	82
6.3	Schmerz nach Makroreplantation	83
6.4	Kortikale Reorganisation nach Makroreplantation	85
6.5	Methodenkritik	91
7	Schlussfolgerungen.....	96
8	Literaturverzeichnis	98
9	Anhang.....	111
10	Abbildungsverzeichnis	121
11	Tabellenverzeichnis	123
12	Danksagung.....	124
13	Ehrenwörtliche Erklärung.....	125

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
DASH	Disabilities of Arm, Shoulder and Hand Fragebogen
DSF	Deutscher Schmerzfragebogen
EBG	Ellbogengelenk
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
FOM	Funktionelles Outcome nach Makroreplantation
HG	Handgelenk
JTHF	Jebsen Test of Hand Function
KI	Konfidenzintervall
LI	Lateralitätsindex
M1	primär motorischer Kortex
M	Mittelwert
Md	Median
Min	Minimum
Max	Maximum
MEG	Magnetenzephalografie
NRS	Numerische Ratingskala
ROM	Range of motion (= Bewegungsausmaß)
S1	primär somatosensorischer Kortex
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
VP-Nr.	Versuchspersonennummer
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung

Makroamputationsverletzungen der oberen Extremität sind ein schwerwiegender Verletzungsmechanismus mit Auswirkungen auf den gesamten Organismus. Im Jahr 2012 erlitten 6000 Personen Amputationen der oberen Extremität und der Hand, wobei 75% der Betroffenen männlich waren. Von den Betroffenen konnten 771 replantiert werden. Hauptziele einer Replantation sind dabei gemäß den Chen-Kriterien neben einem akzeptablen ästhetischen Ergebnis vor allem die weitgehende Schmerzfreiheit und eine gute Funktion der replantierten Extremität (Chen et al. 1978). Insgesamt wurden in Deutschland im Jahr 2012 nur 29 Makroreplantationen der oberen Extremität durchgeführt, was den Seltenheitswert dieser Prozedur widerspiegelt. Im Replantationszentrum des Universitätsklinikums Jena wurden bis 2010 46 Makroreplantationen zum Erhalt der oberen Extremität durchgeführt, von denen fünfzehn Männer und zwei Frauen im Durchschnittsalter von 44,7 Jahren in der vorliegenden Arbeit genauer untersucht wurden.

Da es bisher nur wenige Studien gibt, die sich mit der funktionellen Bewertung und der Evaluation von Schmerz nach Makroreplantation befassen, sollte in dieser Arbeit bei 17 Probanden ein umfassendes Bild davon gezeichnet werden. Es erfolgte die Analyse der motorischen Funktionen sowie der objektiven und subjektiven Funktionalität der replantierten Extremität. Dabei zeigte sich eine signifikante Einschränkung des Bewegungsausmaßes nach der Neutral-Null-Methode um über 50% im Vergleich zur gesunden Seite. Die Bewegungen im Handgelenk waren dabei noch stärker limitiert als die im Ellbogengelenk. Hinsichtlich der Handkraft der Betroffenen zeigte sich eine Verminderung um über 85% im Vergleich zur gesunden Seite, wobei 25% der Betroffenen ihre Hand überhaupt nicht zu einer Faust schließen konnten. Im DASH Fragebogen zur Bestimmung der subjektiven Funktionalität erreichten die Patienten im Mittel 43,4 von 100 Punkten, was mehr als dem Dreifachen der Normalbevölkerung entspricht. Beim Jebsen Test of Hand Function wurden sieben Alltagsaufgaben nachgeahmt. Dabei zeigte sich eine Verlangsamung der betroffenen Hand um fast das Achtfache. Es konnten nur 12 der Probanden mehr als 50% der Aufgaben ausführen. Im Hinblick auf die funktionellen Ergebnisse zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit der seit dem Unfall vergangenen Zeit, der Amputationshöhe oder der Amputationsart.

Im Zusammenhang mit der Funktionalität wurde mit Hilfe des Deutschen Schmerzfragebogens ein Überblick über die erlebten Schmerzen in den letzten vier Wochen sowie der damit verbundenen Beeinträchtigung erhoben. Es zeigte sich, dass über 80% der Betroffenen an moderaten Schmerzen von im Durchschnitt 3,1 von 10 auf der NRS litten. Andererseits erlebten nur 15% so starke Schmerzen, dass sie sich in ihrem Alltag und der Ausübung der Arbeit und Freizeitaktivitäten eingeschränkt fühlten. Darüber hinaus zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen den erlebten Schmerzen und dem funktionellem Outcome. Außerdem gibt es Hinweise dafür, dass Replantierte auf Oberarmniveau vermehrt unter Schmerzen leiden.

Da das funktionelle Outcome trotz ausgereifter mikrochirurgischer Techniken ein Plateau erreicht hat, spielen neben den peripheren Faktoren der Nervenregeneration auch zentrale Faktoren eine Rolle. Ein noch sehr wenig untersuchtes Feld ist die Erforschung von Replantierten hinsichtlich der plastischen Veränderungen im Motorkortex. Obwohl es zahlreiche Studien zu Amputationen gibt, die den Nachweis und das Ausmaß der kortikalen Reorganisation kontralateral zeigten, wurden bisher nur wenige Untersuchungen zu plastischen Veränderungen nach Makroreplantation gemacht (Blume et al. 2014, Bjoerkman et al. 2007a, Bjoerkman et al. 2007b, Brenneis et al. 2005). In diesem Zusammenhang sollte mittels fMRT-Messungen das Ausmaß der kortikalen Reorganisation in der Hemisphäre ipsi- und kontralateral der betroffenen Seite untersucht werden. Es konnte nachgewiesen werden, dass es zu kortikalen Veränderungen im Bereich des Mundareales kommt. Jedoch zeigte sich keine signifikante Reorganisation im Bereich des deafferenzierten Areals. Diese Befunde stehen im Widerspruch zu den Veränderungen, die im somatosensorischen Kortex beschrieben wurden (Blume et al. 2014). Auch konnte nicht nachgewiesen werden, dass das funktionelle Outcome und die kortikalen Veränderungen im Zusammenhang stehen. Es scheint jedoch, dass Betroffene, die unter starken Schmerzen nach der Replantation leiden, auch ein hohes Ausmaß an kortikaler Reorganisation im kontralateralen Kortex erfahren. Die Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, dass kortikale Reorganisation nach Makroreplantation stattfindet, diese Prozesse aber womöglich von verschiedenen Faktoren abhängig sind. Daher sind in Zukunft weitere Untersuchungen nötig, um diese kortikalen Veränderungen genauer zu erfassen.

2 Einleitung

Die Hand ist eines von fünf Sinnesorganen des menschlichen Körpers und stark mit dem Gehirn verknüpft. Schon Immanuel Kant bezeichnete die Hand als „Werkzeug des Geistes“ und machte damit auf die Sonderstellung dieses Körperorgans aufmerksam (Waldner-Nilsson 1997). Durch die enorme Dichte an Tastkörperchen und freien Nervenendigungen in den Fingerbeeren ist die Hand das Hauptsinnesorgan der taktilen Gnosis. Seine Greiffunktion sowie Fein- und Tastgefühl sind essentiell, um Aktivitäten des alltäglichen Lebens auszuführen. Auch erfüllt die Hand als Instrument der Körpersprache eine wichtige Kontakt- und Kommunikationsfunktion und spiegelt die individuelle Persönlichkeit wider (Lundborg 2003). Erkrankungen der Hand führen somit zu einer Beeinträchtigung des gesamten Organismus (Waldner-Nilsson 1997). Der Stellenwert der Hand reflektiert sich auch im menschlichen Gehirn, denn die Hand hat neben der Zunge die größten Repräsentationsareale im motorischen und somatosensorischen Kortex sowie in subkortikalen Strukturen (Lundborg 2000).

2.1 Makroreplantation

Eine Amputationsverletzung der oberen Extremität ist daher ein gravierender Verletzungsmechanismus, der zu einer starken Beeinträchtigung im alltäglichen Leben sowie der Arbeitsfähigkeit führt. Insgesamt 6000 Personen erlitten laut *Statistischem Bundesamt* 2012 eine Amputation der oberen Extremität (249) und der Hand (5751 Personen). Dank ausgereifter mikrochirurgischer Techniken ist es heutzutage möglich, verletzte Blutgefäße und Nerven wiederherzustellen und die abgetrennte Extremität wieder mit dem Stumpf zu verbinden, d.h. zu replantieren (Klauser et al. 2003). Die Replantation wird von der *American Academy of Orthopaedic Surgeons* definiert als „die chirurgische Wiederbefestigung eines Körperteiles, am häufigsten der Finger, Hand oder Arm, welcher komplett vom Körper einer Person getrennt wurde“ (American Academy of Orthopaedic Surgeons 2013). Obwohl bereits Anfang des 20. Jahrhunderts Replantationen an Tieren durchgeführt wurden (Carrel und Guthrie 1906), erfolgte erst 1962 die erste erfolgreiche Replantation eines komplett amputierten Oberarmes bei einem 12-jährigen Jungen (Malt und McKhann 1964).

Biemer und Kollegen fassten 1980 allgemeine Grundlagen und Erfahrungen der Replantationschirurgie für den deutschsprachigen Raum zusammen und unterschieden dabei zwischen Mikro- und Makroreplantation (Biemer 1980). Die

Mikroreplantation der oberen Extremität bezieht sich auf die Replantation nach Amputationen distal des Radiokarpalgelenkes, bei Makroreplantation proximal dieses Gelenkes. Weiterhin unterscheidet man zwischen totaler und subtotaler Amputation. Die Totalamputation ist die vollständige Abtrennung der betroffenen Extremität. Bei Durchtrennung der Hauptgefäße, aber noch bestehenden Gewebeverbindungen von weniger als 25 % des Umfangs, spricht man von subtotaler Amputation. Diese wird je nach erhaltener Struktur in fünf Subgruppen kategorisiert (Biemer 1980): bei Typ I sind die Knochenverbindung, Typ II die Strecksehnen, Typ III die Beugesehnen, Typ IV der Hauptnervenstamm und Typ V die Haut oder der Weichteilmantel erhalten geblieben. Sowohl bei subtotaler als auch totaler Amputation findet man eine gestörte Durchblutung und daher ist es das Ziel der Replantation, Gefäßverbindungen wiederherzustellen, da sonst das Amputat nekrotisch werden und absterben würde (Biemer 1990).

Der Verletzungsgipfel für Amputationsverletzungen liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr und es sind viermal häufiger Männer als Frauen betroffen. Amputationsverletzungen sind in mehr als 90 % der Fälle traumatisch bedingt, wobei bei über der Hälfte der Fälle ein Arbeitsunfall vorliegt (53%). Weitere Ursachen sind Verkehrsunfälle (18%) sowie Unfälle in Landwirtschaft (15%) und mit der Kettensäge (10%). Mikroamputationen treten vierzehnmal häufiger auf als Makroamputationen (Hierner 2010). Makroreplantationen werden in Deutschland an Replantationszentren durchgeführt, zu denen auch das Universitätsklinikum Jena zählt. Im Jahr 2012 erfolgten laut *Statistischem Bundesamt* 771 Replantationen in ganz Deutschland. Davon waren nur 29 Makroreplantationen, wobei häufiger Replantation nach Hand- und Unterarmamputationen (20) durchgeführt wurden, als auf Ellbogen- und Oberarmebene (9 Replantationen). Auch spiegelt sich hier die Geschlechterverteilung wider: es wurden 20 Männer und neun Frauen erfolgreich replantiert. Ziele einer erfolgreichen Replantation sind neben der Einheilung und der Vitalität des amputierten Gliedes, keinen oder nur geringen Schmerzen im Replantationsbereich sowie einem ansprechenden ästhetischen Ergebnis vor allem das Wiedererlangen der motorischen und sensorischen Fähigkeiten. Auch sollte die Behandlungsdauer für eine erfolgreiche berufliche und soziale Wiedereingliederung in einem akzeptablen Rahmen bleiben (Chen et al. 1978). Obendrein sind finanzielle Aspekte abzuwägen (Berger et al. 1997, Jonas 2008). Daher sollte nicht in jedem Falle eine Replantation durchgeführt werden, sondern die Indikation kritisch abgewogen werden. Anders als bei der

Mikroreplantation spielt bei der Makroreplantation der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten für die Operation eine wichtige Rolle (Biemer 1980). Auch entscheidend sind der Zustand des Amputats und der Weichteildefekt sowie die Anoxämiezeit, welche abhängig ist von der Größe des Amputats und der durch Ischämie gefährdeten Muskulatur. Die Ischämiezeit sollte bei größerer Muskelschädigung jedoch nicht mehr als sechs Stunden betragen (Battiston et al. 2007). Auch die Einwilligung des Patienten muss gegeben sein (Hierner 2010). Der plötzliche Verlust der körperlichen Integrität stellt eine psychische Belastung dar und daher sollte vor allem bei Frauen die Indikation zur Replantation aus kosmetischen Gründen großzügiger gestellt werden. Wichtig für den Replantationserfolg ist weiterhin eine positive mentale Einstellung des Patienten und dessen Kooperation (Schweitzer et al. 1985). Absolute Operationsindikation stellen die Amputation von Hand, Unter- und Oberarm dar. Amputationsverletzungen im Schulterbereich mit Beteiligung des Plexus brachialis stellen eine relative Indikation dar (Hierner und Berger 2009). Bei fehlender Replantationswürdigkeit des Amputats erfolgt die Stumpfdeckung (Berger et al. 1997).

2.2 Outcome nach Makroreplantation

Die Einheilungsraten bei Makroreplantation liegen der Literatur zufolge für totale Makroamputationen zwischen 76 – 100 % (Berger et al. 1997, Schecker et al. 1995) und für subtotale Amputationen zwischen 89,7 – 100% (Hierner und Berger 2009). Einfluss auf das funktionelle Ergebnis haben Lokalisation, Art und Ausmaß der Amputation und der Nervenschädigung sowie das biologische Alter (Berger et al. 1997, Schwabegger et al. 1997). Eine glatte Abtrennung, z.B. durch eine Kreissäge, ist gekennzeichnet durch eine meist geringere Gewebsverletzung und daher werden bessere Ergebnisse erzielt als bei Quetschungsverletzung, Ausrissamputation oder Verletzungen auf mehreren Ebenen (Russell et al. 1984, Hierner und Berger 2009, Berger et al. 1997). Am besten ist das Outcome bei Replantation im Bereich des Unterarmes (Berger et al. 1997), insbesondere bei jungen Patienten (Graham et al. 1998). Obwohl distale Replantationen ein besseres Outcome haben, sind aber auch Replantationen bei proximalen Amputationsverletzungen indiziert. Selbst wenn diese nur eine schlechte Funktion haben, so kann doch ein intaktes Ellbogengelenk unterstützend für bimanuelle Tätigkeiten eingesetzt werden (Meyer 2003).

Verschiedene Studien evaluierten das funktionelle und motorische Outcome nach Replantation. Es zeigte sich eine Verminderung des aktiven Bewegungsumfanges der

Gelenke der oberen Extremität (Meuli-Simmen et al. 1998, Sugun et al. 2009). War das Ellbogengelenk betroffen, so war der Bewegungsumfang auf Handgelenks- und Ellbogenebene eingeschränkter als bei distalen Verletzungen (Sugun et al. 2009). Weiterhin zeigte sich auch ein Kräfteverlust im Faustschluss (Meuli-Simmen et al. 1998). Der Faustgriff war jedoch weniger stark eingeschränkt als das Fingerspreizen, da bei der Amputationsverletzung meist die Unterarmmuskeln noch erhalten bleiben, während es zum Verlust der Funktion der intrinsischen Muskulatur kommt (Roericht et al. 2001). Der Verlust intrinsischer Muskulatur zeigt sich auf allen Verletzungsebenen und führt zu Funktionseinbußen bei der Feinmotorik (Russell et al. 1984). Obwohl die Funktionalität nach Replantation im Vergleich zur Normalbevölkerung also eingeschränkt ist (Sugun et al. 2009, Dagum et al. 2007, Ferry et al. 2012), zeigte sich andererseits bei Makroreplantation der oberen Extremität eine funktionelle Überlegenheit der replantierten Gliedmaße gegenüber der prothetischen Versorgung nach Amputation (Graham et al. 1998, Peacock und Tsai 1987). Weiterhin können durch Replantation Phantomschmerzen, die oft nach Amputationen auftreten (Flor et al. 1995), vermieden werden. Trotzdem leiden bis zu 83% der Betroffenen unter Schmerzsyndromen (Hierner und Berger 2009, Hierner 2010). Diese Schmerzen sind meist von moderater Intensität, aber auch Schmerzspitzen sind möglich (Malherbe et al. 2013, Blume et al. 2014).

Replantationen nach Verletzungen im jungen Alter sind gekennzeichnet durch ein besseres funktionelles Outcome (Lundborg und Rosen 2007, Graham et al. 1998, Chen et al. 2002). Grund hierfür ist neben der geringeren Regenerationsdistanz und besseren Regenerationskapazität vor allem die bei Kindern bessere Anpassungsfähigkeit des Gehirns (Lundborg und Rosen 2007). Auch die Knochenheilung ist besser (Meyer 2003). Replantationen bei Kindern sollten daher immer versucht werden, da bei diesen trotz schlechterer Einheilungsrate bessere Ergebnisse erzielt werden (Pederson 2001, Biemer 1980, Cheng et al. 1998, Schwabegger et al. 1997).

Trotz Weiterentwicklung mikrochirurgischer Techniken haben die Ergebnisse nach Replantation in Bezug auf Feinmotorik und Sensibilität ein Plateau erreicht (Wiech et al. 2000). Daher kann man annehmen, dass neben den chirurgischen Möglichkeiten auch noch andere Mechanismen das funktionelle Outcome beeinflussen. Dies sind Faktoren, die im Zusammenhang mit Degeneration und Regeneration des peripheren Nervensystems stehen (Lundborg 2000). Das Ergebnis hängt vom Ausmaß der

Nervenschädigung ab. Wenn nur motorische oder sensorische Nerven verletzt werden, so ist die Regeneration besser (Lundborg und Rosen 2007). Da die Nervenwachstumsrate 0,5-2 mm pro Tag beträgt, benötigt die Reinnervation verletzter Fingernerven weniger Zeit als Nervenverletzungen auf Oberarmniveau (Wiech et al. 2000). Je proximaler die Läsion liegt, umso ausgedehnter ist der motorische Ausfall. Bei distalen Läsionen resultieren meist nur sensible Ausfälle. Über eine große Distanz ist dann auch die selektive sensible und motorische Reinnervation schwieriger (Meyer 2003). Entscheidend für eine erfolgreiche Reinnervation ist der Erhalt des Perineuriums und die korrekte und spannungsfreie Koadaptation mittels mikrochirurgischer Technik, da dies als Leitschiene für wieder aussprossende Neurone dient (Bähr und Frotscher 2009). Bei Nervenregeneration kommt es jedoch zu einem beträchtlichen Anteil an fehlgeleiteten Axonen an der Reparationsstelle (Lundborg und Rosen 2007). Kann ein Nerv nicht weiterwachsen, so bilden sich Neurome am proximalen Nervenstumpf, welche zu Schmerzen führen können (Schuster 2005). Bei Nervenverletzung nach Replantation kommt es zu kortikalen Veränderungen im motorischen und somatosensorischen Kortex infolge einer kurzzeitigen totalen Deafferenzierung, und daher hängt das Outcome nach Handoperationen vermutlich zu einem Großteil auch von der Plastizität und Reorganisationsfähigkeit des Gehirns ab (Lundborg 2000), was im nächsten Abschnitt näher betrachtet werden soll.

2.3 Kortikale Reorganisation

Bis in die 80er Jahre war man der Annahme, dass sich kortikale Strukturen nur nach der Geburt ausbilden und formen und dass beim Erwachsenen keine Veränderungen mehr möglich sind. Klinische Beobachtungen ließen jedoch vermuten, dass das Gehirn plastisch ist und sich modulieren und reorganisieren kann (Merzenich et al. 1984, Pons et al. 1991). Neuroplastizität wird definiert als die Fähigkeit des Gehirns, verlorene Funktionen nach zentralen oder peripheren Läsionen zu kompensieren (Dettmers et al. 1999). Tierexperimente zeigten, dass Reorganisation auf verschiedenen Ebenen des Nervensystems stattfindet. Dazu gehören Kortex (Merzenich und Jenkins 1993), Thalamus (Pons et al. 1991, Nicoletti et al. 1993), Hirnstamm (Pons et al. 1991, Florence und Kaas 1995) und Rückenmark (Florence und Kaas 1995). Auch äußert sich Reorganisation in Form von veränderten kortikalen Blutfluss (Kew et al. 1994). Auf kortikaler Ebene sind neuroplastische Veränderungen insbesondere im somato-

sensorischen sowie motorischen Kortex zu finden (Flor et al. 2006). Bisher gibt es nur wenige Arbeiten zur kortikalen Reorganisation nach Replantation (Bjoerkman et al. 2007a, Bjoerkman et al. 2007b, Brenneis et al. 2005, Roericht et al. 2001, Blume et al. 2014), daher soll auch auf die gut untersuchten Mechanismen kortikaler Reorganisation bei Amputation eingegangen werden. Ferner sollen Formen und Mechanismen kortikaler Reorganisationsprozesse näher dargestellt werden.

2.3.1 Kortikale Reorganisation nach Replantation

Gruppenuntersuchungen zur kortikalen Reorganisation nach Replantation der Hand im Motorkortex machten Rörich und Kollegen (Roericht et al. 2001). Sie untersuchten zehn Patienten nach Mikroreplantation der Hand und fanden veränderte Repräsentationsareale im primären motorischen Kortex (M1). Es zeigte sich eine Verschiebung der kortikalen Repräsentation im M1 um durchschnittlich 1 cm, bei weitestgehend wiederhergestellter sensomotorischer Funktion.

Blume und Kollegen untersuchten an dem gleichen Jenaer Patientenkollektiv bei 13 Patienten die kortikale Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex (S1) mittels sensorischer Stimulation an Daumen und Lippe. Es zeigte sich eine Verschiebung der kortikalen Repräsentationsareale von Daumen und Lippe im S1 kontralateral zur replantierten Extremität (Blume et al. 2014).

Björkman und Kollegen untersuchten einen Probanden nach Handreplantation ein, zwei, vier, acht und zwölf Monate nach der Operation mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) (Bjoerkman et al. 2007a, Bjoerkman et al. 2007b). Sie fanden Veränderungen sowohl im M1 als auch S1. Veränderungen im M1 wurden in einer ersten Messung vier Monate nach Replantation in der kontralateralen Hemisphäre nachgewiesen und veränderten sich auch bei den nachfolgenden Messungen nicht. Aktivierungen im S1 wurden schon einen Monat nach dem Eingriff untersucht und fanden sich zu diesem Zeitpunkt v.a. im ipsilateralen S1. In den darauffolgenden Messungen veränderte sich das Aktivitätsmaximum: nach zwei Monaten fanden sich bilaterale, später jedoch primär Aktivierungen in der kontralateralen Hemisphäre. Die frühe ipsilaterale Aktivierung in S1 wurde von Björkman und Kollegen mit einem initialen „Recruitment“ von Neuronen im ipsilateralen Kortex erklärt, um die schlechtere sensorische Funktion der replantierten Hand zu kompensieren (Bjoerkman et al. 2007b). Weiterhin zeigten sie, dass die Veränderungen im M1 schneller rückläufig waren.

Auch nach Handtransplantation zeigten einige fMRT-Studien ebenfalls eine schnelle Normalisierung der motorischen Aktivierungsmuster (Neugroschl et al. 2005, Giraux et al. 2001, Brenneis et al. 2005). Das Ausmaß der kortikalen Reorganisation im M1 ist also vermutlich geringer als im sensorischen und schneller wieder reversibel (Brenneis et al. 2005, Giraux et al. 2001, Neugroschl et al. 2005, Bjoerkman et al. 2007a).

2.3.2 Kortikale Reorganisation im motorischen Kortex

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung von Reorganisationsprozessen im M1 nach Makroreplantation der oberen Extremität. Da es nur wenige Arbeiten zur kortikalen Reorganisation nach Replantation gibt, soll im Folgenden auf die gut untersuchten Mechanismen bei Amputation eingegangen werden.

Im Motorischen System wurden Reorganisationsprozesse nach peripherer Nervenschädigung (Donoghue et al. 1990), Rückenmarksverletzungen (Levy et al. 1990), kortikalen Verletzungen (Jenkins und Merzenich 1987, Benecke et al. 1991, Nudo et al. 1996), Amputationen (Fuhr et al. 1992, Kew et al. 1994, Cohen et al. 1991) sowie nach vorübergehender Deafferenzierung ausgelöst durch Ischämie (Brasil-Neto et al. 1992, Brasil-Neto et al. 1993) nachgewiesen. Erste Hinweise für kortikale Reorganisation im motorischen Kortex nach Amputationsverletzungen gab es von Cohen und Kollegen, die nach Amputation der oberen Extremität kortikale Veränderungen im motorischen System mithilfe von motorisch evozierten Potentialen feststellten (Cohen et al. 1991). Nach Amputation wurde eine laterale Verschiebung sowie Vergrößerung des Repräsentationsgebietes des M. biceps brachii im M1 beobachtet, was als Invasion des früheren Handareals durch das Repräsentationsareal des Stumpfes gedeutet werden kann (Schwenkreis et al. 2001, Irlbacher et al. 2002). Ferner reduziert sich die inhibitorische Aktivität im M1, was Weiss und Kollegen durch pharmakologische Nervenblockade der Nn. medianus und radialis mittels transkranieller magnetischer Stimulation nachwiesen (Weiss et al. 2004). Weiterhin kommt es zum Rückgang der grauen Substanz im früheren Handareal im kontralateralen M1 nach Amputation, vermutlich aufgrund des fehlenden motorischen Inputs (Preissler et al. 2013, Makin et al. 2013). Pascual-Leone und Kollegen zeigten den Zeitverlauf der plastischen Veränderungen im M1 nach Armamputation auf. Zu signifikanten Veränderungen kam es vier bis elf Monate nach dem Trauma (Pascual-Leone et al. 1996). Auch noch 20 Jahre nach Amputation konnte Reorganisation im M1 in Form von vergrößerten Arealen nachgewiesen werden (Roericht et al. 1999).

2.3.3 Formen der kortikalen Reorganisation

Wie anfänglich bereits erwähnt, wurde kortikale Reorganisation in Tierexperimenten bereits in den 80er Jahren gezeigt. Kortikale Repräsentationsareale ändern sich fortlaufend in Abhängigkeit vom afferenten Einstrom (Chen et al. 2002). Man unterscheidet zwei Arten: es gibt einen Deafferenzierungstyp (*input decrease type*) und einen Zustrom-induzierten Typ (*input increase type*) (Elbert et al. 1997). Beide Typen wurden sowohl in tierexperimentellen Studien als auch beim Mensch untersucht, was nachfolgend dargestellt werden soll.

2.3.3.1 *Input decrease Typ (nach Deafferenzierung)*

Als Deafferenzierung bezeichnet man die Ausschaltung von sensiblen Nervenbahnen (Afferenzen), entweder vorübergehend infolge von z.B. pharmakologischer Blockade oder permanent. Die permanente Deafferenzierung ist meist traumatisch bedingt und erfolgt durch periphere Nervenverletzung, Amputation oder Verletzung des Rückenmarks. Auch bei Replantationen kommt es initial zu einer Deafferenzierung.

In Tierstudien konnte erstmals kortikale Reorganisation im S1 nachgewiesen werden (Merzenich et al. 1984, Calford und Tweedale 1988, Pons et al. 1991, Merzenich und Jenkins 1993). Infolge von Nervenverletzungen wie Durchtrennung des N. medianus (Merzenich et al. 1983) sowie nach Amputation (Merzenich et al. 1984) kommt es zu einem stillgelegten Areal im S1, welches mit dem Körperteil, das keine kortikale Verbindung mehr hat, korrespondiert. Daraufhin wandern benachbarte kortikale Areale in dieses deafferenzierte Areal ein (Merzenich et al. 1983, Wall et al. 1986, Pons et al. 1991, Chen et al. 2002, Florence und Kaas 1995). Zuerst wurden diese Beobachtungen bei Studien an Menschen von Elbert und Kollegen bestätigt (Elbert et al. 1994). In anderen Untersuchungen wurde gezeigt, dass es bei vorübergehender Deafferenzierung durch pharmakologische Blockade der Nn. medianus et radialis sofort zur kortikalen Reorganisation kommt (Birbaumer et al. 1997, Weiss et al. 2004) kommt und dass das Repräsentationsareal des Mundes sich bis in das Areal des kleinen Fingers vergrößert (Weiss et al. 2004). Diese Phänomene waren nach Abklingen der Blockade reversibel.

Weiterhin gibt es viele Studien zu Reorganisationsprozessen nach Amputation. Nach Amputation kommt es zur Deafferenzierung sowie Deafferenzierung im zerebralen Kortex (Lundborg 2003). Kortikale Reorganisationsprozesse finden insbesondere im Handareal statt (Chen et al. 2002). Die Arbeitsgruppe um Weiss zeigte, dass es nach

Fingeramputation zu Reorganisationsprozessen im kontralateralen S1 kam (Weiss et al. 1998, Weiss et al. 2000). Dabei erfolgte der Nachweis der kortikalen Reorganisation im deafferenzierten Areal meist indirekt. Die Körperteile, dessen Repräsentationsareale benachbart zur deafferenzierten Struktur liegen, wurden kontrahiert und es zeigte sich eine Ausdehnung dieser benachbarten kortikalen Repräsentationsareale in das deafferenzierte Areal im Vergleich zur Gegenseite. Nach Deafferenzierung bei Amputation zeigte sich eine Ausdehnung der zugehörigen somatosensorischen Repräsentationszone des Gesichtes nach mediolateral ins Handareal von über einen Zentimeter (Lotze et al. 1999, Pons et al. 1991, Elbert et al. 1994, Flor et al. 1995).

In einer aktuellen Studie von Makin und Kollegen (Makin et al. 2013) wurde kortikale Reorganisation direkt untersucht. Dazu sollten die Probanden ihr amputiertes Glied bewegen (Raffin et al. 2012) und es konnte im korrespondierenden Areal die kortikale Aktivität gemessen werden. Diese zeigte keinen signifikanten Unterschied zu der Aktivierung, die bei Bewegung der nicht-dominanten Hand bei gesunden Probanden gemessen wurde. Dies zeigte, dass kortikale Repräsentationsareale nach Amputation doch erhalten bleiben. Diese Aufrechterhaltung scheint jedoch in Abhängigkeit von Phantomschmerzen zu stehen, worauf genauer in Abschnitt 2.3.5 eingegangen wird.

2.3.3.2 Input increase Typ (gebrauchsinduziert)

Beim input increase Typ kommt es durch einen vermehrten Gebrauch der Extremität zu einem vermehrten Zustrom an afferenten Signalen und daraus folgend ebenfalls zu einer kortikalen Reorganisation. In Tierstudien konnte bei Affen die Expansion korrespondierender Kortexareale durch taktile Stimulation (Jenkins et al. 1990) sowie durch Diskriminationstraining im primären somatosensorischen Kortex gezeigt werden (Recanzone et al. 1992a, Recanzone et al. 1992b). Auch treten bei Menschen kortikale Reorganisationsprozesse durch verstärkten Gebrauch auf. Bei Geigespielern ist das Repräsentationsareal der linken Hand, die zum Spielen genutzt wird, größer als auf der rechten Seite, mit der lediglich der Bogen geführt wird (Elbert et al. 1995). Es zeigte sich ein vergrößertes und nach medial verschobenes Repräsentationsareal der Finger der spielenden linken Hand im S1 in der kontralateralen Hemisphäre. Auf beiden Seiten waren die Repräsentationsareale größer als bei Kontrollpersonen, die nie Geige spielten. Ferner zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Alter, indem die Probanden zu spielen begannen, und dem Ausmaß der Projektionsareale im S1 und M1 (Elbert et al. 1995). Bei blinden Braille Lesern wurde ein vergrößertes

Repräsentationsareal des Zeigefingers, der zum Lesen benutzt wurde, im S1 und M1 im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet (Pascual-Leone und Torres 1993). Wurden drei Finger gleichzeitig zum Lesen genutzt, zeigte das Handareal eine größere Ausdehnung als wenn nur ein Finger genutzt wurde (Sterr et al. 1998).

Ferner wurde gezeigt, dass es durch Training nach Verletzungen im ZNS zu einer kortikalen Reorganisation sowie einer verbesserten Funktion der betroffenen Extremität kam (Elbert und Rockstroh 2004). Auch nach Amputation kommt es zur *input increase* Reorganisation im Repräsentationsareal der gesunden Extremität. Die unversehrte Hand wird nun viel stärker für die Verrichtungen des täglichen Lebens genutzt, d.h. sie wird massiv sensomotorisch trainiert (Knecht und Ringelstein 1999, Elbert et al. 1997). Es kommt durch den verstärkten Gebrauch der nicht betroffenen Hand zur Ausdehnung der rezeptiven Felder sowie der dazugehörigen kortikalen Repräsentationen in der kontralateralen Hemisphäre (Elbert und Rockstroh 2004, Recanzone et al. 1992b).

2.3.4 Zeitliche Aspekte der Kortikalen Reorganisation

Kortikale Reorganisation findet sofort nach Beginn der Deafferenzierung statt. Infolge von verändertem afferentem Input kommt es sowohl zu unmittelbaren, als auch zu langfristigen Veränderungen auf kortikaler Ebene. Frühe Veränderungen beeinflussen die späteren (Jain et al. 1998). Björkman und Kollegen schalteten den afferenten Input der Hand mittels Lokalanästhesie aus und wiesen die direkte Ausdehnung der Unterarmregion in das Handareal im S1 auf der kontralateralen Seite nach (Bjoerkman et al. 2009). Diese raschen Veränderungen waren auch schnell wieder reversibel (Weiss et al. 2004, Weiss et al. 2000, Birbaumer et al. 1997).

Die kurzfristigen Veränderungen sind v.a. geprägt vom sog. „unmasking“, der Aktivierung von vorher bereits vorhandenen, aber inaktiven Verbindungen (Chen et al. 2002, Werhahn et al. 2002, Merzenich et al. 1984). Dieser Prozess erfolgt durch verschiedene funktionelle Mechanismen wie der erhöhten Freisetzung von exzitatorischen Transmittern (Churchill et al. 2004), der erhöhten Dichte von postsynaptischen Rezeptoren, Veränderungen der Membranleitfähigkeit als auch Verminderung des inhibitorischen Inputs (Kaas und Florence 1997). Langfristige Veränderungen sind meist irreversibel. Sie sind geprägt von der Regeneration der Axone sowie vom Wachsen neuer Synapsen und Verbindungen, dem sog. „collateral sprouting“ (Kaas 1991). In Tierstudien nach länger andauernder Deafferenzierung,

z.B. nach Amputation oder Nervenverletzung, wurden kortikale Veränderungen im S1 in Form von Bildung neuer horizontaler intrakortikaler Verbindungen nachgewiesen (Florence et al. 1998). Außerdem kommt es zur Langzeitpotenzierung durch NMDA-Rezeptor-vermittelte Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration (Chen et al. 2002). Weiterhin zeigte sich in Tierstudien, dass GABAerge (Hendry und Jones 1986, Welker et al. 1989), glutaminerge (Garraghty und Muja 1996) und cholinerge Mechanismen (Juliano et al. 1991) in die verschiedenen Formen der kortikalen Plastizität involviert sind. Durch die Hemmung von GABA kommt es zur Veränderung der inhibitorischen, durch GABA vermittelten Prozesse. Somit werden vorher inaktive thalamokortikale Verbindungen wieder aktiv und es kommt zur Vergrößerung der rezeptiven Felder (Chen et al. 2002, Weiss et al. 2004).

Veränderungen im S1 und M1 sind dabei eng miteinander verknüpft (Kaneko et al. 1994). Bestandteil für Reorganisationsprozesse im zentralen motorischen System könnte zum einen die geänderte Erregbarkeit von Alpha-Motoneuronen sein (Fuhr et al. 1992). Chen und Kollegen fanden bei Amputierten der unteren Extremität auf der amputierten Seite einen höheren Prozentsatz von aktivierten Motoneuronen aus dem Motoneuronenpool als auf der gesunden Seite. Ursache hierfür könnten u.a. GABA-Rezeptorvermittelte Inhibition sein (Chen et al. 1998). Auch zeigten sie, dass die Erregbarkeit der spinalen Neurone nach Amputation auf der betroffenen Seite gleichbleibend mit der betroffenen sind, es jedoch Unterschiede auf kortikaler Ebene gibt. Auch kommt es nach peripherer Verletzung zur Degeneration zentraler Projektionsaxone (Flor et al. 2006) sowie zur retrograden Degeneration und Schrumpfung afferenter, meist unmyelinisierter Axone (Janig und McLachlan 1984).

2.3.5 Kortikale Reorganisation infolge von Schmerzen

Infolge von Schmerzen kommt es zu plastischen Veränderungen auf spinaler und kortikaler Ebene (Coderre et al. 1993). Die Arbeitsgruppe um Flor zeigte bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine erhöhte kortikale Aktivität in S1 sowie vergrößerte Repräsentationsareale (Flor et al. 1997). Auch bei Betroffenen, die nach Rückenmarksläsion unter neuropathischen Schmerzen litten, zeigte sich eine Verschiebung der Repräsentation des kleinen Fingers im S1 (Wrigley et al. 2009). Weiterhin kommt es infolge von Amputationsverletzungen zu Schmerzen im deafferenzierten Glied. Die Betroffenen leiden an neuropathischen Schmerzen durch Nervenschädigung und auch Phantomschmerzen, welche bei etwa 80% auftreten (Flor

2002). Kortikale Reorganisationsprozesse stehen in Zusammenhang mit dem Erleben von Phantomschmerz bei Amputierten (Flor et al. 1995, Flor et al. 2006, Birbaumer et al. 1997, Preißler et al. 2011). Bisher ist jedoch noch nicht vollständig geklärt, in welchem Ausmaß sie sich beeinflussen (Birbaumer et al. 1997). In zahlreichen Studien wurde eine positive Korrelation zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und dem Ausmaß an kortikaler Reorganisation im S1 (Birbaumer et al. 1997, Flor et al. 1995, Knecht et al. 1995) sowie M1 (Karl et al. 2004) nachgewiesen. Im M1 zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der medialen Verschiebung des kortikalen Repräsentationsareals des M. zygomaticus im Motorkortex und dem Ausmaß an Phantomschmerz (Karl et al. 2001, Lotze et al. 2001). Dieses Phänomen bezeichneten Flor und Kollegen als „maladaptive Plastizität“ (Flor et al. 1995). Sie nahmen an, dass es aufgrund des Verlusts des sensorischen Inputs nach Amputation zu einer Ausbreitung der Nachbarregionen kommt, die sich in einer Verschiebung des Lippenareals in Richtung des Mundareals sowie einer erhöhten Aktivität im ehemaligen Handareal bei Lippenbewegungen äußert. Diese Verschiebung korreliert im Ausmaß positiv mit dem Ausmaß an erlebten Phantomschmerzen (Flor et al. 1995). Damit konform geht die Beobachtung, dass es durch Plexusblockade bei Amputierten nicht nur zu einer Verringerung der Phantomschmerzen kommt, sondern auch zu einer Reduktion der kortikalen Invasion durch das Lippenareal in das deafferenzierte Handareal (Birbaumer et al. 1997, Preissler et al. 2011). Auch durch verstärkten Gebrauch von Prothesen kann bei Amputierten der Phantomschmerz sowie auch das Ausmaß der Kortikalen Reorganisation reduziert werden (Weiss et al. 1999, Lotze et al. 1999).

In anderen Studien wurde jedoch kürzlich gezeigt, dass das Ausmaß an kortikaler Reorganisation negativ mit den empfundenen Schmerzen korreliert (Blume et al. 2014, Makin et al. 2013). Blume et al. berichtete über eine negative Korrelation zwischen dem Ausmaß an kortikaler Reorganisation im S1 und der Schmerzintensität bei Makroreplantierten aus dem gleichen Jenaer Patientenkollektiv. Makin und Kollegen untersuchten Amputierte, Personen mit angeborenem Fehlen der oberen Extremität sowie gesunde Kontrollpersonen, und fanden heraus, dass ein höheres Ausmaß an Phantomschmerzen bei Amputierten in Zusammenhang mit einer geringeren Invasion durch das Lippenareal stand (Makin et al. 2013). Weiterhin wurde ein Volumenverlust der grauen Substanz im Bereich des deafferenzierten Handareals gezeigt, welcher umso größer war, je stärker die Schmerzen waren. Da Makin und Kollegen ferner

zeigten, dass das kortikale Repräsentationsareal der deafferenzierten Extremität zwar erhalten blieb, es jedoch zu einer strukturellen Degeneration der grauen Substanz kam, postulierten sie, dass zwei komplementäre Prozesse bei Amputation ablaufen: Zum einem kommt es durch den Verlust des peripheren sensorischen Inputs zu einer reduzierten funktionalen Repräsentation. Durch den Phantomschmerz kommt es aber durch den erhöhten sensorischen Input zum Aufrechterhalten der Repräsentationsareale. Diese zwei Theorien von Flor und Makin stehen primär im Widerspruch zueinander. Boström und Kollegen entwickelten zuletzt ein Erklärungsmodell, dass beide Theorien vereinen soll (Bostroem et al. 2014). Sie postulierten, dass beide Modelle auf dem gleichen Mechanismus beruhen, nämlich dem einer abnormal erhöhte Spontanaktivität der Kanäle von deafferenzierten nozizeptiven Fasern.

3 Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Trotz verbesserter mikrochirurgischer Techniken haben die funktionellen Ergebnisse der Replantationschirurgie in den letzten Jahren ein Plateau erreicht (Wiech et al. 2000). Aus diesem Grund liegt die Vermutung nahe, dass die Regenerationsfähigkeit des Zentralen Nervensystems (Lundborg 2003) sowie die motorische und sensorische Reinnervation der verletzten Nerven (Wiech et al. 2000) in Bezug auf das funktionelle Ergebnis nach Makroreplantationen von Bedeutung sind. Die kortikale Reorganisation nach erfolgreicher Replantation einer amputierten Gliedmaße ist ein bisher wenig untersuchtes Feld (Roericht et al. 2001, Brenneis et al. 2005, Bjoerkman et al. 2007b, Blume et al. 2014). Ziel der Arbeit ist es, das motorische und funktionelle Outcome nach Replantation darzustellen und im Vergleich zur gesunden Extremität zu bewerten. Weiterhin sollen Reorganisationsprozesse, die nach Replantation stattfinden, untersucht werden. Daher wurden folgende Hypothesen postuliert:

- 1. Infolge von Makroreplantation der oberen Extremität zeigt sich auf der replantierten Seite eine Verminderung der motorischen Funktion sowie der Funktionalität der Extremität im Vergleich zur gesunden Seite. Die motorische Funktion wird quantifiziert mittels a) des Bewegungsausmaßes nach der Neutral-Null-Methode und b) der Handkraft. Die Funktionalität wird bewertet durch c) den Jebsen Test und d) den Score des DASH – Fragebogens.*

Als weiteres Kriterium für eine erfolgreiche Replantation gilt neben der Funktionalität die weitgehende Schmerzfreiheit im Replantationsgebiet, die sich auch in der Funktionalität widerspiegelt (Berger et al. 1997, Chen et al. 1978). Bisher zählt das Auftreten von Schmerzzuständen jedoch zu einer der häufigsten Komplikationen nach Replantation (Hierner und Berger 2009). Daher soll folgendes getestet werden:

- 2. Die Patienten leiden infolge der Makroreplantation nicht nur unmittelbar nach dem Unfallgeschehen, sondern auch im weiteren Verlauf an Schmerzen der betroffenen oberen Extremität.*

Aus Amputationsstudien ist bekannt, dass es zu Veränderungen der kortikalen Repräsentationsareale im primären somatosensorischen (Elbert et al. 1994, Birbaumer et al. 1997, Merzenich et al. 1984, Weiss et al. 1998) sowie motorischen Kortex (Irlbacher et al. 2002, Cohen et al. 1991, Pascual-Leone et al. 1996, Roericht

et al. 1999) kommt. Durch Deafferenzierung kommt es zur Invasion in das deafferenzierte Areal durch benachbarten Strukturen, wie z.B. der Hand durch das Mundareal. Dies legt nahe, dass es auch im Handareal zu Veränderungen kommt, die bei Amputierten aber nicht direkt nachgewiesen werden konnten. Bei Replantation kommt es durch die initiale Amputation ebenfalls zu einer Deafferenzierung. Da Reorganisationsprozesse unmittelbar nach Deafferenzierung stattfinden (Bjoerkman et al. 2009, Calford und Tweedale 1988), ergibt sich folgende Hypothese:

3. *Nach Makroreplantation der oberen Extremität erfolgt eine funktionelle Reorganisation im primären motorischen Kortex kontralateral zur replantierten Extremität.*

Erst durch die allmähliche Reinnervation der geschädigten Nerven ist es möglich, dass normale kortikale Aktivierungsmuster wieder hergestellt werden (Brenneis et al. 2005, Giroux et al. 2001). Auch die Funktion ist von einer erfolgreichen Reinnervation anhängig. Bei Amputierten wurde gezeigt, dass der verstärkte Gebrauch einer Prothese und somit auch der verstärkte Gebrauch der Stumpfmuskulatur mit einem geringeren Ausmaß an kortikale Reorganisation im Mundareal auf der kontralateralen Seite der Schädigung einhergeht (Lotze et al. 1999, Weiss et al. 1999). Dies legt folgende Annahme nahe:

4. *Je geringer das Ausmaß an kortikaler Reorganisation im motorischen Kortex kontralateral zur replantierten Extremität ist, umso besser ist deren Funktionalität.*

4 Methoden

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen eines Makroreplantationsprojektes der Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des Universitätsklinikums Jena in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Biologische und Klinische Psychologie der Universität Jena erhoben. Im folgenden Abschnitt sollen die untersuchten Patienten sowie die verwendeten Untersuchungsmethoden genauer vorgestellt werden.

4.1 Stichprobe

Die Stichprobe bestand aus Probanden, die infolge einer traumatischen Armverletzung eine Amputation proximal des Radiokarpalgelenkes erlitten und bei denen eine Makroreplantation durch das Team der Unfall- und Handchirurgie des Universitätsklinikums Jena durchgeführt wurde. Abbildung 4.1 stellt die Auswahl der Probanden dar.

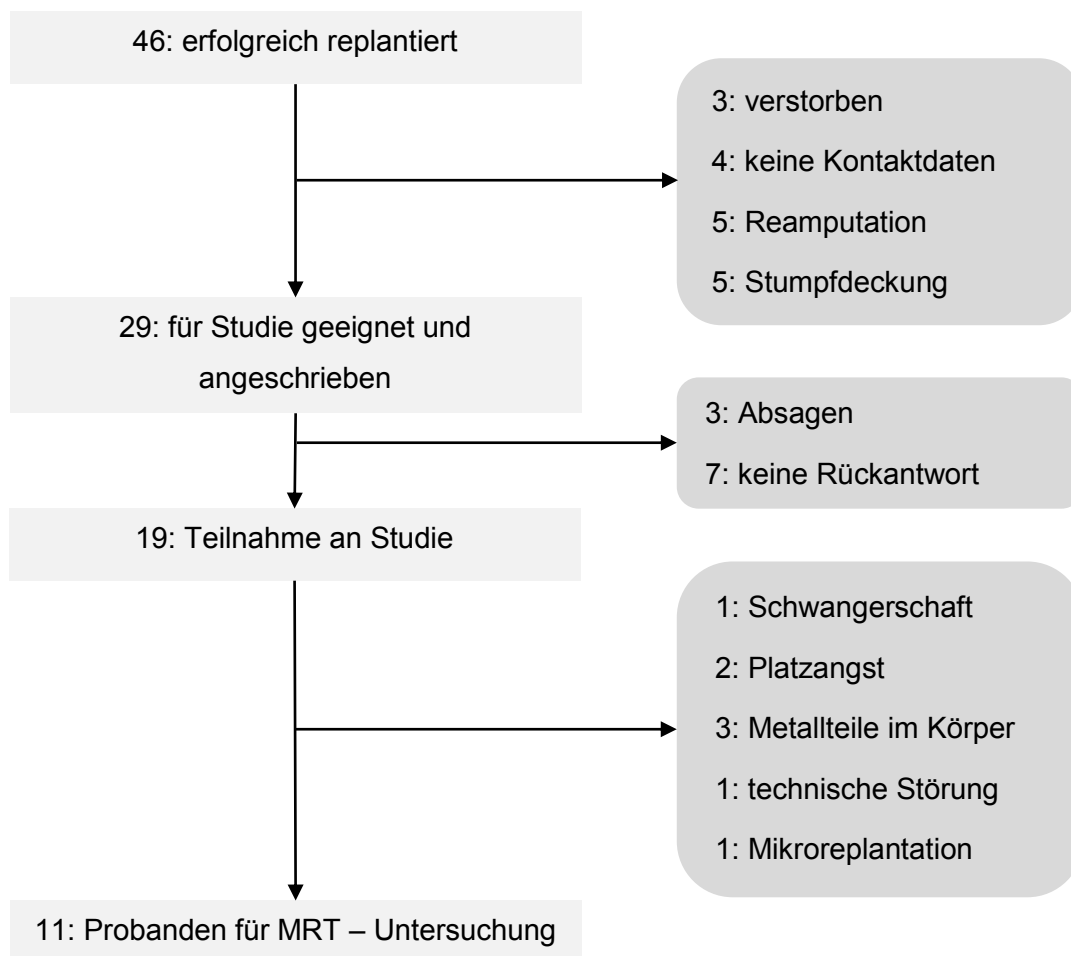


Abbildung 4.1: Flussdiagramm über die in die Studie eingeschlossenen Patienten

Kriterium für den Einschluss war, dass die Probanden eine totale oder subtotale Makroamputation der oberen Extremität erlitten, bei der mindestens einer der drei großen Armnerven durchtrennt war. Ausschlusskriterium waren Nervenverletzungen oder Polyneuropathie, die nicht im Zusammenhang mit der Makroreplantation standen. Von 46 Personen, die zwischen 1991 und 2010 erfolgreich replantiert wurden, waren 29 für die Studie geeignet. Andere Patienten wurden ausgeschlossen aufgrund von z.B. Reamputation oder Stumpfdeckung (s. Abbildung 4.1). Die 29 Personen wurden per Post oder Telefon kontaktiert und von 22 Rückantworten waren 19 bereit, an der Studie teilzunehmen. Anamnestische Informationen der Teilnehmer finden sich in Tabelle 4.1.

Tabelle 4.1: Zusammenfassende Stichprobenbeschreibung

VP-Nr.	G	Alter_mess	Alter_unfall	Monate	Händigkeit	bS	Lokalisation	Art_amp	Nerventeiligung
1	M	68	65	39	Re	Li	EBG	Subtotal	U, M, R
2	M	56	53	35	Re	Li	UA	Subtotal	U, M, R
3*	M	36	17	235	Re	Li	Hand	Subtotal	Keine
4	M	57	43	169	Re	Re	UA	Subtotal	U, M
5	M	29	25	51	Re	Li	OA, P	Total	U, M, R
6	M	61	49	149	Re	Re	OA	Total	U, M, R
7	M	55	51	42	Re	Li	UA	Subtotal, D	U, M, R
8	W	38	35	27	Re	Re	OA, P	Subtotal	U, M, R
9	M	33	19	162	Li	Re	UA	Subtotal	U, M
10	M	25	24	4	Re	Li	Hand	Total	U, M, R
11	M	27	17	118	Li	Li	UA	Subtotal	U, M, R
12	M	24	18	67	Li	Li	UA	Subtotal	U, M
13+	M	62	48	173	Re	Li	UA	Total	U, R
14	M	40	34	71	Re	Li	UA	Subtotal, D	U, M, R
15	W	23	14	106	Re	Li	UA	Total	U, M, R
16	M	47	43	50	Re	Li	UA	Subtotal	U, M, R
17	M	69	63	75	Li	Li	EBG	Subtotal	U, M, R
18	M	47	32	172	Re	Li	OA	Subtotal	U, M, R
19	M	51	51	3	Re	Li	OA	Total	U, M, R

Anmerkungen: G: Geschlecht; M: männlich; W: weiblich; Alter_mess: Alter zur Messung in Jahren; Alter_unfall - Alter am Replantationstag in Jahren; Monate: vergangene Monate seit Unfall; Re: rechts; Li: links; bS: betroffene Seite; OA: Oberarm; EBG: Ellbogengelenk; UA: Unterarm; P: Plexusausriss; Art_amp: Art der Amputation; D: zusätzlich Daumenamputation; U: N. ulnaris; M: N. medianus; R: N. radialis. VP-Nr. 3* erlitt eine Mikroamputation und wurde nachträglich ausgeschlossen. VP-Nr. 13+ erlitt zusätzlich eine EBG-Luxation.

Im Laufe der Untersuchungen stellte sich heraus, dass einer der Probanden (VP-Nr. 3) eine Amputation in Höhe des Metakarpalgelenkes erlitt, also formal eine Mikroamputation. Es wurden alle Messwerte für ihn erhoben, sie wurden jedoch nicht mit in die Auswertung einbezogen. VP-Nr. 19 erlitt erst drei Monate vor der Untersuchung eine Makroreplantation. Er konnte aufgrund eines Fixateurs externes weder an den motorischen und funktionellen Tests, noch an der fMRT - Untersuchung teilnehmen. Auch bezüglich der erlittenen Schmerzen konnte keine Aussage gemacht werden, da der Patient noch unter starker Schmerzmedikation stand. Probanden VP-Nr. 7 und 14 mussten nach Replantation der Daumen amputiert werden. Die Probanden 5 und 8 erlitten einen Plexus brachialis Ausriss, VP-Nr.6 einen Ulnarisauriss. Aufgrund des geringen Stichprobenumfanges wurden alle jedoch in die Auswertung eingeschlossen. Die zu untersuchende Stichprobe setzt sich somit aus 15 Männern und zwei Frauen zusammen, die zum Messzeitpunkt im Durchschnitt 44,71 Jahre alt (Md = 47, SD= 16,05, Range: 23 - 69), zum Unfallzeitpunkt 37,35 Jahre alt waren (Md = 35, SD= 16,08, Range: 14 - 65). Die Untersuchungen fanden im Mittel M = 89 Monate (Md = 71, SD= 57,44, Range: 4 – 173) nach Unfall und Replantation statt. Zwölf Patienten (70,6%) erlebten eine subtotalen und fünf (29,4%) eine totale Amputation mit nachfolgender Replantation. Die Verletzungslokalisationen sind in Abbildung 4.2 dargestellt.

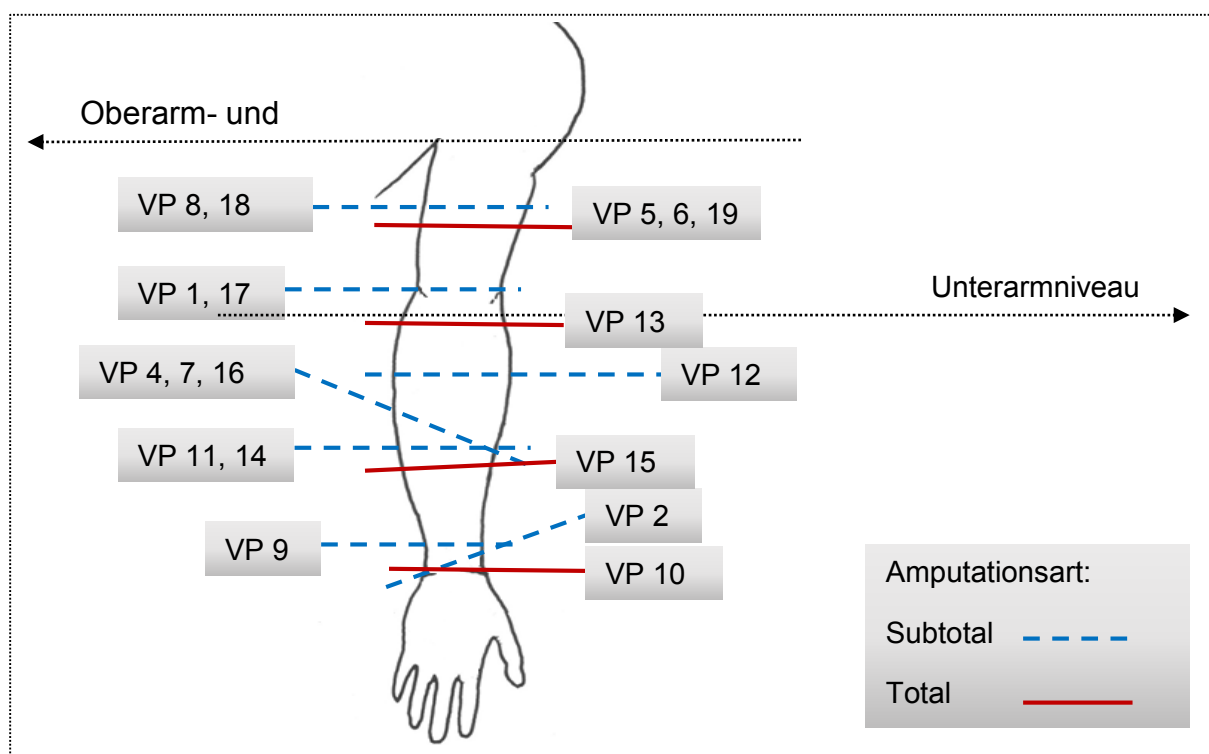


Abbildung 4.2: Verletzungslokalisationen (modifiziert nach Rosberg, 2014)

Vier (23,5%) erlitten eine Amputation in Höhe des Oberarmes, zwei im Bereich des Ellbogengelenks (11,8%), zehn auf Unterarmniveau (58,8%) und einer auf Handgelenksebene (5,9%). Nach eigenen Angaben waren 13 (76,5%) Probanden vor dem Unfall Rechtshänder, vier waren Linkshänder (23,5%). Mit Ausnahme von sechs (35,3%) Personen war die nicht-dominante Hand (auch als Beihand bezeichnet) von der Replantation betroffen (N = 11, 64,7%). Die Ursache für die Verletzungen waren vielfältig: acht Patienten (47,1%) erlitten ihre Verletzungen im Arbeitsumfeld (u.a. hydraulische Presse, Bushebebühne, Förderband, Industrie-fleischwolf), sechs (35,3%) wurden Opfer eines Verkehrs- oder Zugunfalles und bei drei Personen (17,6%) ereignete sich der Unfall im häuslichen Umfeld (Kreissäge, Schussverletzung, Sturz durch Glasdach). Weitere Daten zu den anamnestischen Parametern des Unfalls finden sich im Anhang (Tabelle 9.1).

4.2 Ablauf der Untersuchungen

Die 19 Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet wurden zu den Querschnittsuntersuchungen eingeladen. Die Untersuchungen fanden zwischen August 2010 und Juni 2011 statt. Im Vorfeld gaben sie die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Zu den Untersuchungen gehörten Röntgen-, MEG-, MRT-, fMRT-, Funktionalitäts-, Motorik- und Sensibilitätsmessungen, die von Ärzten, Therapeuten und Studenten durchgeführt wurden. Neben der Erhebung der Anamnese erfolgte auch ein Gespräch mit dem leitenden Handchirurgen OA Dr. Friedel. Weiterhin beantworteten die Probanden Fragebögen zum Allgemeinzustand, zur Krankheitsgeschichte, zum Schmerzverlauf und zur subjektiven Einschätzung der Funktionalität der betroffenen Extremität. Die Durchführung der Motorik- und Funktionalitätsuntersuchungen erfolgten durch die Ergotherapeutin Frau Adami im Institut für Physiotherapie der Uniklinik. Die MEG-Messungen wurden von Frau Blume durchgeführt (Blume et al. 2014). Sensorische Untersuchungen mittels Quantitativ Sensorischer Testung (QST) führte Frau Schenke durch (Schenke 2014). Die MRT-Messungen erfolgten im MRT – Gebäude am Steiger. An diesen konnten sechs Personen aufgrund verschiedener Gründe (Schwangerschaft, zwei Platzangst, drei Metallteile im Körper) nicht teilnehmen (Vgl. Abbildung 4.1). Ein Proband wurde im Nachhinein noch von der Auswertung ausgeschlossen, da es bei ihm während der Messung zu technischen Störungen kam und die Daten somit nicht verwendet werden konnten. Alle Untersuchungen nahmen pro Person ca. zehn Stunden in Anspruch.

4.3 Motorik

Zur Erfassung der Motorik wurde die Neutral-Null-Methode genutzt. Dies ist ein häufig genutztes Maß zur standardisierten klinischen Bestimmung der aktiven Gelenkbeweglichkeit (Gajdosik und Bohannon 1987). Ausgangspunkt für alle Messungen ist die anatomische Normalstellung, auch Neutralstellung genannt. Dabei stehen die Füße parallel zueinander, die Arme hängen herab, die Finger sind gestreckt und die Daumen zeigen nach vorn. Ein verlässliches Instrument zur Messung stellt der Winkelmesser (Goniometer) dar (Low 1976). Die maximale Auslenkung eines Gelenkes aus der Neutralstellung wird in Winkelgraden angegeben und die Neutralstellung mit 0° bezeichnet. Drei Winkel wurden notiert, wobei immer zuerst die körperferne (Extension, Abduktion, Außenrotation, Pronation) vor der körpernahen (Flexion, Adduktion, Innenrotation, Supination) Bewegung sowie die rechte vor der linken Seite protokolliert wurde. Passiert das Gelenk die Nullstellung, steht die 0° in der Mitte. Wird die Nullstellung aufgrund einer Einschränkung nicht erreicht, so erscheint die 0° auf der Seite, auf der das Defizit besteht. Bewegungsausmaße werden bei paarigen Gelenken immer im Seitenvergleich bestimmt. Anhand von Normwerten kann eine Bewegungseinschränkung bewertet werden (Mueller 2010). Die Neutral-Null-Methode gilt generell als objektives Messinstrument (Gajdosik und Bohannon 1987). Vorteile dieser Methode sind die schnelle Orientierung über die Gelenkbeweglichkeit, die Verminderung des Dokumentationsaufwandes sowie die didaktische Eindeutigkeit (Seyfarth 1974). In der vorliegenden Studie wurden alle Messungen von demselben Versuchsleiter durchgeführt, was einem Versuchsleiter-effekt vorbeugt und zu einer besseren Reliabilität der Messwerte führt (Low 1976, Gajdosik und Bohannon 1987, Boone et al. 1978). Die Retest-Reliabilität beträgt laut den Ergebnissen früherer Studien für die obere Extremität mindestens $r = .86$ (Boone et al. 1978, LaStayo und Wheeler 1994), die Validität $r = .98$ (Gogia et al. 1987).

Für die statistische Auswertung der Neutral-Null-Methode ist die Umformung in den maximalen Gelenkspielraum (ROM = range of motion) von Vorteil. Auch in Studien zu Mikro- (Adani et al. 2013, Ciclamini et al. 2013, Hattori et al. 2006) und Makroreplantation (Sugun et al. 2009, Schecker et al. 1995, Caroli et al. 1991) wurde dies genutzt. Für die Umformung aus der Neutral-Null-Methode werden die zwei maximalen Werte, die in zwei entgegengesetzten Richtungen einer Ebene möglich sind, addiert. Ist z.B. eine Extension/Flexion im Handgelenk von 60/0/80 möglich, so

beträgt der ROM = 140. Kann die Neutralnullstellung nicht erreicht werden, z.B. bei einem Streckdefizit von 0/10/60, so wird die Differenz aus Maximal- und Minimalwert gebildet (ROM = 50). Weiterhin ist die Angabe des Bewegungsausmaßes als Verhältnis von betroffener Hand zu nicht-betroffener Hand in Prozent möglich (Walaszek und Zyluk 2008, Jester et al. 2005c).

4.4 Handkraft

Als weiterer Bestandteil der motorischen Funktion wurde die Handkraft (engl. *grip strength*) gemessen. Die Handkraft wird u.a. dazu genutzt, Veränderungen nach Handoperationen oder nach der Rehabilitation einzuschätzen. Bei Patienten nach Schlaganfall ist das Ausmaß der Handkraft ein sensibler Parameter zur Erfassung der initialen (Heller et al. 1987) sowie der späteren funktionellen Regeneration (Sunderland et al. 1989).

Mittels eines Dynamometers wird die maximale Beugekraft der Hand, welche sich aus der Kontraktionsfähigkeit der Unterarmbeugemusculatur und der intrinsischen Handmuskulatur zusammensetzt, erfasst. Jede Hand wird dreimal abwechselnd gemessen, beginnend mit der nicht-betroffenen Seite. Die Aufzeichnung der Messwerte erfolgt in Pascal (1 Pascal = 1 Newton). Es ist zu beachten, dass das Gerät immer in gleicher Position gehalten werden sollte: rechtwinklig flektierter Ellbogen, adduzierte Schulter, Neutralstellung im Unterarm sowie leicht extendiertes Handgelenk (Mathiowetz et al. 1985a).

In der Literatur gibt es viele Angaben zu Normwerten (Mathiowetz et al. 1985b, Hanten et al. 1999, Guenther et al. 2008), diese schwanken jedoch stark in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Begleiterkrankungen. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit lediglich der intraindividuelle Vergleich betrachtet, d.h. es wurde das Verhältnis der Handkraft der betroffenen Seite zur gesunden Seite evaluiert. Es wurden pro Seite drei Messwerte erfasst, daraus der Mittelwert berechnet (Hamilton et al. 1994, Lagerstroem und Nordgren 1998, Mathiowetz et al. 1985b) und danach das Verhältnis des Mittelwertes der betroffenen Seite zum Mittelwert der gesunden Seite gesetzt (Ciclamini et al. 2013, Bovend'Eerd et al. 2004, Jester et al. 2005c, Boissy et al. 1999). Dies reduziert die Variationen, die in der Normalbevölkerung existieren (Sunderland et al. 1989). Die Retest – Reliabilität der Handkraft ist groß ($r = .79$) (Bovend'Eerd et al. 2004).

4.5 Funktionalität

Zur Bewertung der Funktionalität der Probanden wurden zwei Aspekte betrachtet. Zum einen handelt es sich dabei um einen subjektiven Fragebogen, den DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand). Bei diesem beantworteten die Probanden die Fragen zur Bewertung der Funktionalität ihrer Extremität auf Grundlage ihrer eigenen Einschätzung. Zum anderen wurde von einem unabhängigen Untersucher der Jebsen-Test durchgeführt, der objektiv die Funktionalität der oberen Extremität bewertet. Beide sollen im Folgenden genauer beschrieben werden.

4.5.1 Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH)

Der DASH ist ein Fragebogen zur Erfassung der Funktionalität der oberen Extremität. Es handelt sich um ein standardisiertes Instrument zur Ermittlung des klinischen Outcomes bei muskuloskeletalen Störungen aus der Perspektive des Patienten. Der Fragebogen wurde von der Upper Extremity Collaborative Group, einer Gruppe nordamerikanischer Wissenschaftler (Hudak et al. 1996), entwickelt. Der DASH stellt eine Ergänzung zu klassischen Parametern wie der Handkraft und dem Bewegungsumfang dar, da er zusätzlich zu diesen objektiven Maßen eine subjektive Bewertung des Therapieerfolges ermöglicht (Germann et al. 2003). Der DASH richtet sich speziell an Personen mit Verletzungsfolgen der oberen Extremität und wurde auch von mehreren Replantationsstudien zur Evaluation der Funktionalität genutzt (Rosberg 2014, Dabernig et al. 2006, Haas et al. 2011, Malherbe et al. 2013). Er umfasst 30 Fragen, die den derzeitigen gesundheitlichen Zustand und die Einschränkungen der oberen Extremität, bezogen auf die vergangene Woche, erfassen. Dazu gehören 21 Fragen für die Erhebung von Funktionen und Aktivitäten des Alltags, sechs Fragen auf die vorhandenen Symptome, und drei Fragen zum sozialen Leben (Germann et al. 2003, Jester et al. 2005a). In zwei optionalen Teilen gibt es jeweils vier Fragen zu sportlichen/musikalischen Aktivitäten sowie der Fähigkeit, Arbeitstätigkeiten zu verrichten. Die Patienten können aus fünf Antwortmöglichkeiten wählen: 1 (keine Schwierigkeit) bis 5 (Aktivität ist nicht möglich). Die Anwendungsdauer beträgt ca. 5-10 Minuten (Jester et al. 2005a). Die deutsche Version des Fragebogens, welcher 78 Items enthält, wurde von der Arbeitsgruppe um Germann in Deutschland eingeführt (Germann et al. 1999). Dieser bestand nicht nur aus dem Kernstück des DASH, sondern auch aus Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand sowie zur Erfassung demografischer Daten (Germann et al. 2003). In der vorliegenden Studie wurde eine

Übersetzung von Offenbacher und Kollegen mit 30 Fragen eingesetzt (Offenbaecher et al. 2003). Die Fragen aus den optionalen Teilen wurden nicht genutzt. Die Arbeitsgruppe um Jester und Germann ermittelten 2005 unter 716 Teilnehmern in einer klinisch unauffälligen Gruppe einen Mittelwert von $M = 13$ für den DASH (Jester et al. 2005a).

Die Auswertung des DASH erfolgt durch Addierung der einzelnen Werte, sodass sich ein Gesamtwert zwischen 30 und 150 ergibt. Dieser Rohwert wird so transformiert ($((\text{Rohwert} - 30) / 1,20)$), dass sich ein Wertebereich von 0 bis 100 ergibt. Dabei 0 bedeutet eine normale und schmerzfreie Funktion, während 100 für die komplette Beeinträchtigung der oberen Extremität steht. Eine Auswertung des DASH ist möglich, solange nicht mehr als drei Items nicht bearbeitet wurden (Solway 2002). Die Retest-Reliabilität des DASH zeichnet sich mit einer hohen Korrelation von über $r = .90$ aus (Offenbaecher et al. 2003, Atroshi et al. 2000, Beaton et al. 2001, Westphal 2007). Die Validität des DASH konnte durch Korrelationsanalysen mit verschiedenen anderen Tests verglichen werden. Beaton und Kollegen fanden eine mittelstarke Korrelation von $r = .69$ mit dem SPADI (Shoulder Pain and Disability Index) (Beaton et al. 2001), Atroshi und Kollegen eine Korrelation von $r = .51$ bis $r = .74$ für den SF-12, einen Fragebogen zur Lebensqualität (Atroshi et al. 2000). Westphal und Kollegen verglichen den DASH mit Defiziten im Bewegungsausmaß (ROM) und fanden ebenfalls eine mittelstarke Korrelation von $r = .52$ bis $r = .59$ (Westphal et al. 2002).

4.5.2 Jebsen Test of Hand Function (JTHF)

Der *Jebsen Test of Hand Function* (JTHF), in der Literatur auch „Jebsen-Test“ genannt, ist ein standardisierter Test der Handfunktionalität. Er wurde von der Arbeitsgruppe um Jebsen entwickelt (Jebsen et al. 1969). Mittlerweile gibt es auch noch eine modifizierte Version mit drei Items von Bovend'Eerdts und Kollegen (Bovend'Eerdts et al. 2004) sowie eine australische Testversion (Agnew und Maas 1982). Der Test dient zur Beurteilung der Handfunktion bei der Planung von therapeutischen Interventionen, die der Funktionsverbesserung der oberen Extremität dienen sollen (Carlson und Trombly 1983, Sharma et al. 1994, Spaulding et al. 1988). Aufgrund der komplexen Natur der Aufgaben des Jebsen-Tests, welche Alltagsbelastungen der Hand simulieren sollen, ist dieser besser geeignet als der Bewegungsumfang, um den funktionellen Status der Hand zu beurteilen.

Das Testverfahren besteht aus sieben Untertests, die die verschiedenen Funktionsweisen der Hand repräsentieren sollen:

1. Einen kurzen Satz schreiben (bestehend aus 24 Buchstaben)
2. Umdrehen von fünf Karten
3. Aufnehmen kleiner Alltagsgegenstände und Platzieren in einer Dose (je zwei Geldstücke, Büroklammern, Kronkorken)
4. Fünf Bohnen mit dem Löffel aufnehmen und in eine Dose platzieren (simuliertes Essen)
5. Übereinanderstapeln von fünf „Dame“-Steinen
6. Aufnehmen und Versetzen von fünf großen, leichten Gegenständen (Dosen)
7. Aufnehmen und Versetzen von fünf großen, schweren Gegenständen (Dosen)

Die Testdauer beträgt ca. 15 Minuten. Die Patienten werden nach der Instruktion in aufrecht sitzender Haltung an einem bequemen Tisch mit für alle Patienten gleichen Hilfsmitteln getestet. Es werden immer die Tätigkeiten beider Hände hintereinander gemessen, wobei mit der nicht-dominanten Seite begonnen wird. Je mehr Zeit benötigt wird, um einen Untertest komplett durchzuführen, umso geringer ist die Funktionalität der Hand. Konnte eine Aufgabe nicht ausgeführt werden, so wurde nach drei Minuten abgebrochen. Schon Taylor et al. sowie Gordon et al. nutzten dieses Abbruchkriterium bei der Untersuchung von Kindern (Taylor et al. 1973, Gordon et al. 2011). Von Jebesen und Kollegen stammen auch Normwerte, die an einer gesunden Population für die Altersgruppen 20 – 59 Jahre sowie 60 – 94 Jahre jeweils für die dominante und nicht-dominante Hand erhoben wurden. Da die Handfunktion mit dem Alter abnimmt, gibt es weiterhin besondere Normwerte für die Altersgruppe von 60 – 89 Jahren (Hackel et al. 1992). Taylor (1973) erhob später auch noch Normwerte für Kinder und Jugendliche.

In der Literatur sind verschiedene Vorgehensweisen der Auswertung beschrieben. Jebesen et al. brachte den Vergleich zur Normstichprobe. Die Ergebnisscores können aber auch summiert und die Gesamtzeit betrachtet werden (Hummel et al. 2005, Jain et al. 2003). Die so erhaltene Summe beinhaltet sowohl eine Aussage über den Kraft- als auch den Präzisionsgriff. Eine weitere Möglichkeit ist, das Verhältnis der Durchschnittszeit von der betroffenen Hand zur nicht-betroffenen Hand in Prozent anzugeben (Bovend'Eerd et al. 2004, Conforto et al. 2012). Patienten mit hochgradiger Parese oder Plegie, die keine der diffizilen Aufgaben ausführen können,

hätten somit einen Wert von 0%. Ebenfalls ist es möglich, die Untertest jeweils einzeln auszuwerten. Nach Jebesen liegen die Test-Retest-Korrelationen je nach Aufgabe für die dominante Hand zwischen $r = .67$ und $r = .99$ sowie für die nicht-dominante Hand zwischen $r = .60$ und $r = .92$. In einer anderen Arbeit wurde eine hohe Reliabilität ($r = .95$) sowie eine gute Validität im Vergleich zum Nine-Hole-Peg-Test ($r = .88$), einem Handgeschicklichkeitstest, sowie eine mittelstarke Korrelation mit der Handkraft ($r = .53$) bestätigt (Bovend'Eerd et al. 2004).

4.6 Schmerz infolge der Makroreplantation

4.6.1 Deutscher Schmerzfragebogen (DSF)

Schmerz wird von der *International Association for the Study of Pain* (IASP) wie folgt definiert: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache.“ Um zu ermitteln, ob und in welchem Ausmaß die Probanden nach Makroreplantation Schmerzen empfanden, wurde der Deutsche Schmerzfragebogen (DSF) in der vorliegenden Arbeit für die Erhebung entsprechender Daten ausgewählt. Der DSF wurde durch den Arbeitskreis „Standardisierung und Ökonomisierung in der Schmerztherapie“ der Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) auf der Basis von Fragebögen mehrerer deutscher Arbeitsgruppen zwischen 1993 und 1997 entwickelt (Nagel et al. 2002). Es sollten die verschiedenen, bislang angewendeten Schmerzfragebögen vereint werden und so die Standardisierung und Qualitätssicherung in der Diagnostik und Therapie chronischer Schmerzerkrankungen ermöglichen. Mittlerweile liegt eine überarbeitete Form des DSF vor, welcher 2005 durch die neu gegründete Gemeinsame Kommission „Deutscher Schmerzfragebogen“ validiert wurde (Pfingsten et al. 2007). Der DSF erfasst die Multimodalität der Schmerzen einschließlich ihrer psychischen und sozialen Folgen basierend auf der theoretischen Grundlage des bio-psycho-sozialen Schmerzmodells (Sullivan et al. 1991). Innerhalb dieses Modells spielen neben körperlichen Befunden auch psychische und soziale Faktoren für das Erleben und Verhalten des Schmerzpatienten eine Rolle (Pfingsten et al. 2007).

Der DSF gliedert sich in einen Basisfragebogen sowie in verschiedene Module. Der Basisfragebogen ist folgendermaßen aufgebaut:

- Frage 1-4: Demografische Daten zum Patienten (Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße)
- Frage 5-6: Schmerzbeschreibung (subjektive Schmerzbeschreibung: Lokalisation, Charakteristik, zeitlicher Verlauf, Intensität)
- Frage 7: Schmerzdauer
- Frage 8: Zeitlicher Verlauf der Schmerzen
- Frage 9: Zirkadiane Rhythmik
- Frage 10: Qualitative Schmerzbeschreibung (Schmerzbeschreibungsliste (SBL))
- Frage 11: Schmerzintensität
- Frage 12: Schmerzbedingte Beeinträchtigung
- Frage 13: Schmerzursache (Kausalattribution)
- Frage 14-15: Schmerzmodulation (Erfassung schmerzlindernder und – verstärkender Bedingungen)
- Frage 16: Marburger Fragebogen zum habituellen Wohlbefinden (Allgemeines Wohlbefinden)
- Frage 17: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) (Screening von depressiven und ängstlichen Störungen)
- Frage 18 - 23: Medizinische Anamnese (Umfang der bisherigen Behandlung, Fachrichtungen der aufgrund der Schmerzen aufgesuchten Ärzte, Medikamenteneinnahme, Schmerztherapeutische Behandlungsverfahren, Operationen)
- Frage 24: Medizinische und psychologische/psychiatrische Komorbidität

Der Basisfragebogen kann bei Bedarf durch zusätzliche Module ergänzt werden:

- Modul D: Demographie, Versicherung
- Modul L: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12)
- Modul S: Sozialrechtliche Situation
- Modul V: Vorbehandlungen
- Modul A: Allgemeinbefindlichkeit (Quality of Life Impairment by Pain Inventory (QLIP))

Der Deutsche Schmerzfragebogen zeichnet sich durch seine gute praktische Anwendbarkeit aus (Nagel et al. 2002). Die Reliabilität ($r = .82$) sowie die Validität im Vergleich zu anderen Messinstrumenten der schmerzbedingten Beeinträchtigung, wie

dem Pain Disability Index ($r = .56$), sind gut (Klasen et al. 2004). In der vorliegenden Studie wurden alle Skalen für jeden Probanden erhoben. Das Ausfüllen dauerte ca. eine Stunde und nicht jeder Proband der Stichprobe beantwortete alle Fragen. In der weiteren Analyse wurden nur die Schmerzintensität und die schmerzbedingte Beeinträchtigung (Fragen 11 und 12) näher betrachtet. Diese sind Bestandteil der Schmerzgraduierung nach von Korff (Von Korff et al. 1992).

4.6.2 Schmerzgraduierung nach von Korff

Von Korff et al. schlugen 1990 die Unterteilung von chronischem Schmerz in drei Achsen vor: Zeitdauer, Intensität und Beeinträchtigung (Von Korff et al. 1990). Daraufhin entwickelten sie 1992 eine einfache Methode zur Erfassung der Schwere von Schmerzerkrankungen, den „Chronic Pain Grade“ (CPG). Der CPG besteht aus sieben Fragen, aus welchen sich ein Score bilden lässt, nach dem die Betroffenen in vier Schweregrade chronischer Schmerzerkrankungen eingeteilt werden können (s. Tabelle 4.2, rechte Spalte). Dazu dienen aus dem DSF die Fragen zur schmerzbezogenen Beeinträchtigung und der Schmerzstärke. Zur Erfassung der Beeinträchtigung wird das Ausmaß an schmerzbedingten, subjektiv erlebten Beeinträchtigungen im Alltag, im Arbeitsleben und bei Freizeitaktivitäten vom Patienten selbst eingeschätzt. Um einen differenzierten Überblick über die subjektive Schmerzintensität zu erhalten, wird die Angabe über mehrere situationsbezogene Skalen erfasst. Erfragt werden die stärkste und die durchschnittliche Schmerzstärke während der letzten vier Wochen sowie die momentane Schmerzintensität mittels numerischer Ratingskalen (NRS) mit den Endpunkten „kein Schmerz“ (0) bis „stärkster vorstellbarer Schmerz“ (10).

Die Berechnung der Schmerzgraduierung erfolgt aus zwei Parametern, der *charakteristischen Schmerzintensität* und der *Disability-Punkte* (s. Tabelle 4.2). Zuerst wird aus den drei Messparametern der Schmerzstärke für jeden Probanden der Mittelwert gebildet. Multipliziert mit zehn ergibt sich die *charakteristische Schmerzintensität* in einem Wertebereich von 0 – 100. Werte bis 49 sprechen für eine geringe, Werte ab 50 für eine hohe Schmerzintensität. Als nächstes erfolgt die Bewertung der erlebten Beeinträchtigung in Freizeit, Alltag und Arbeit mittels *Disability-Score*. Die Berechnung erfolgt analog durch die Bildung des Mittelwertes der drei Messwerte sowie die Multiplikation mit zehn, sodass sich ebenfalls ein Wertebereich von 0 – 100 ergibt. Aus der Anzahl der Tage innerhalb der letzten Monate, an denen

der Betroffene schmerzbedingt nicht seinen üblichen Alltagsaktivitäten nachgehen konnte, ergeben sich die *Disability-Tage*. Disability-Score und Disability-Tage können jeweils eine Punktzahl von 0 – 3 erreichen. Aus dem Summenwert beider werden additiv die *Disability-Punkte* (0 – 6) bestimmt. Der Schweregrad nach von Korff errechnet sich aus der charakteristischen Schmerzintensität und den Disability-Punkten. Schweregrad 3 und 4 sind unabhängig von der subjektiv empfundenen Schmerzintensität.

Tabelle 4.2: Darstellung der Berechnung des Schweregrades nach von Korff sowie der Schweregradeinteilung. Aus Pfingsten et al. 2007. Seite 15

	Berechnung	Bewertung	Schweregrad nach von Korff
1) Schmerzintensität	Mittelwert aus (Frage 11a, b, c) x 10	Charakteristische Schmerzintensität: 0 = keine Schmerzen bis 49 = gering ab 50 = hoch	0 = keine Schmerzen 1 = geringe Schmerzintensität und geringe Beeinträchtigung (< 3 Disability-Punkte)
2) Beeinträchtigung	Mittelwert aus (Frage 12b, c, d) x 10 <u>Disability-Score:</u> 0-29 = 0 30-49 = 1 50-69 = 2 70+ = 3	Disability-Punkte: Summe aus: Disability-Score und Disability-Tagen	2 = hohe Schmerzintensität und geringe Beeinträchtigung (< 3 Disability-Punkte) 3 = hohe schmerzbedingte Beeinträchtigung, mäßig limitierend (3-4 Disability-Punkte)
3) Beeinträchtigungstage	(Antwort Frage 12a) <u>Disability-Tage:</u> 0-3 = 0 4-7 = 1 8-15 = 2 16+ = 3	0-6 Punkte	4 = hohe schmerzbedingte Beeinträchtigung, stark limitierend (5-6 Disability-Punkte)

Die von Korff-Graduierung hat nicht nur theoretische sondern auch praktische Relevanz. Die Annahme, dass ein erhöhter Schweregrad mit einer erhöhten Inanspruchnahme medizinischer Leistungen einhergeht, konnte 2004 von Klasen und Kollegen bestätigt werden. In deren Arbeit zeigte sich eine signifikante Zunahme der Anzahl von Arztbesuchen ($p < .005$) sowie eine vermehrte Einnahme von Schmerzmedikamenten (nicht signifikant) mit zunehmendem Schweregrad und steigenden Disability-Score (Klasen et al. 2004).

4.7 Magnetresonanztomografie

4.7.1 Grundlagen der Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren zur nichtinvasiven Darstellung von Struktur und Funktion von Geweben und Organen im Körper. Grundlage ist das Prinzip der Kernspinresonanz. Im Folgenden soll dieses Prinzip kurz erläutert werden. Eine ausführlichere Darstellung der physikalischen Grundlagen findet sich bei Möller (Möller 2002) und Schick (Schick 2007).

Der Kernspin ist die Eigenschaft von Atomkernen mit ungerader Protonen- oder Neutronenzahl, sich ständig um ihre Längsachse zu drehen. Da sich bei dieser Rotation auch die Ladung der Kerne mit bewegt und damit ein elektrischer Strom erzeugt wird, entsteht in der Umgebung der rotierenden Kerne ein Magnetfeld. Das Element Wasserstoff (H^+) verfügt über ein positiv geladenes Proton im Kern und ist somit magnetisierbar. Es ist von besonderer Bedeutung, da es im Körper zu einem großen Anteil vorhanden ist. In einem Magnetresonanztomografen wird von außen ein sehr starkes statisches Magnetfeld in Längsrichtung angelegt, welches die Magnetisierung der Atomkerne in Richtung des angelegten Magnetfeldes bewirkt. Dies wird als Längsmagnetisierung bezeichnet. Um ein messbares Signal zu erhalten, muss diese aus dem statischen Magnetfeld ausgelenkt werden. Dies geschieht mittels eines zusätzlichen hochfrequenten transversalen Magnetfeldes (64 bis 700 MHz), welches die Spins und deren Magnetfeld durch eine hochfrequente elektrische Welle aus der Richtung des Hauptmagneten (Z-Richtung) um 90° kippt. Der Hochfrequenzimpuls weist die gleiche Frequenz wie die Spinbewegung der Protonen auf und erzeugt durch diese Auslenkung eine messbare Quermagnetisierung. Dadurch befinden sich die Protonen nun auch auf einem energetisch höheren Niveau und präzedieren, d. h. sie führen eine kreisförmige Bewegung um ihre eigene Achse aus. Nach Abschalten des hochfrequenten Wechselfeldes nimmt die transversale Magnetisierung ab und die

Spins richten sich wieder parallel zum statischen Magnetfeld aus. Dadurch wird die Längsmagnetisierung wieder aufgebaut. Die Protonen kehren allmählich wieder in ihren Ausgangszustand zurück (Relaxation) und geben dabei Energie ab. Die frei werdende Energie kann durch Hochfrequenzdetektoren gemessen werden. Die Zeit, die benötigt wird, bis die Längsmagnetisierung wieder 63% ihres Ausgangsniveaus erreicht, wird als T1-Relaxationszeit bezeichnet. Gleichzeitig gerät auch die Bewegung der Protonen durch gegenseitige störende Beeinflussung außer Phase. Dies hat eine Abnahme der Quermagnetisierung zur Folge. Die benötigte Zeit, bis die Quermagnetisierung auf 37% des Ausgangswertes gesunken ist, heißt T2-Relaxationszeit. Diese charakterisiert die Spin-Spin-Wechselwirkung und ist abhängig vom Gewebetyp. Experimentell zeigt sich, dass die Quermagnetisierung oft schneller abklingt als es T2 entspricht. Dies ist die Folge von Magnetfeldinhomogenitäten (z.B. Schwankungen der magnetischen Suszeptibilität an Luft-Gewebe-Grenzen). Daher muss die Quermagnetisierung an verschiedenen Positionen mit unterschiedlicher Frequenz um die Z-Achse rotieren. Die kombinierte Wirkung von Feldinhomogenitäten und der reinen Spin-Spin-Wechselwirkung drückt sich in der transversalen Relaxationszeit T2* aus. Insgesamt gilt damit: $T1 \geq T2 \geq T2^*$ (Möller et al. 2002). Die MR-Signale sind vom Magnetfeld des Tomografen, von der T1- und der T2-Relaxationszeit abhängig. Dabei bilden die verschiedenen Relaxationszeiten unterschiedlicher Gewebe die Grundlage des Bildkontrastes. Die darstellbare Information ergibt sich unter anderem aus dem Wassergehalt und dessen Verteilung im Gewebe sowie den besonderen elektromagnetischen Eigenschaften des Wasserstoffmoleküls und seiner direkten Umgebung. Die Unterschiede werden in Graustufen umgerechnet und als Schnittbild dargestellt. Je nach Wahl bestimmter Messesequenzen können unterschiedliche Gewebekontraste betont werden und Aufnahmen schließlich protonen-, T1- oder T2-gewichtet sein. Auf T1-gewichteten Bildern haben Gewebe mit kurzen T1-Relaxationszeiten (z.B. Fett) eine hohe Signalintensität und stellen sich hell (hyperintens) dar. Flüssigkeiten (z.B. Liquor, Blut) haben lange T1-Relaxationszeiten und stellen sich dunkel (hypointens) dar. Auf T2-gewichteten Aufnahmen stellen sich Gewebe mit kurzen T2-Relaxationszeiten (z.B. Hirngewebe) dunkel dar und Flüssigkeiten (lange T2-Relaxationszeiten) hell.

Im Zusammenhang mit dem Bildkontrast stehen weiterhin die Repetitionszeit (TR = Time to repeat) und die Echozeit (TE = Time to echo). Die Repetitionszeit ist die Zeitspanne zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungsimpulsen in derselben

Schicht und die bestimmt den Einfluss der T1-Gewichtung auf den Bildkontrast. Die Echozeit ist die Zeitspanne, die nach der Anregung einer Schicht bis zur Messung des MR-Signales verstreicht. Sie bestimmt den Einfluss von T2 auf den Bildkontrast.

4.7.2 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomografie

Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) ist ein Verfahren zur nichtinvasiven Messung und Visualisierung neuronaler Aktivität des menschlichen Gehirns. Dabei wird die Hirnfunktion indirekt erfasst über lokale hämodynamische Veränderungen im Kapillarnetz und in den drainierenden Venen funktioneller Areale. Es werden 2D-Daten aufgenommen, die den Zeitverlauf der Reizantwort abbilden. Diese Bilder werden auch als funktionelle Daten bezeichnet und haben eine schlechtere räumliche Auflösung als anatomische Aufnahmen.

Die Durchführung erfolgt mittels der „Blood-Oxygenation-Level-Dependent“- (BOLD)-Technik. Bei dieser werden die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem Hämoglobin (Oxy-Hb) und desoxygeniertem Hämoglobin (Desoxy-Hb) zur Erzeugung des Bildkontrastes benutzt (Ogawa et al. 1990). Die Grundlage des BOLD-Effektes beruht auf der erhöhten synaptischen Aktivität von Neuronen bei deren Aktivierung. Dadurch kommt es lokal zu einem gesteigerten Energie- und Sauerstoffbedarf im funktionellen Areal. Es erfolgt initial eine Abnahme der Oxy-Hb-Konzentration und ein Anstieg der Desoxy-Hb-Konzentration. Kompensatorisch kommt es dann zu einem erhöhten regionalen Blutfluss (rCBF) und einer lokalen Gefäßerweiterung, um die aktivierten Neurone vermehrt mit sauerstoffreichem Blut zu versorgen. Der Oxy-Hb-Gehalt steigt wieder an und Desoxy-Hb wird vermehrt ausgewaschen. Desoxy-Hb ist paramagnetisch und verursacht im unmittelbaren Umfeld Magnetfeldinhomogenitäten. Diese induzieren einen Magnetfeldgradienten, welcher zu einer Zunahme des BOLD-Signales führen. Die BOLD-Antwort auf einen Stimulus hat einen charakteristischen zeitlichen Verlauf: Während der Metabolismus sofort einsetzt, benötigt die O₂-Versorgung eine Latenzzeit von ein bis zwei Sekunden („initial dip“). Nach einer Verzögerung von vier bis sechs Sekunden wird der Maximalwert erreicht, gefolgt von einem bis zu 30 Sekunden dauernden „Undershoot“. Da sich sowohl Blutfluss als auch Oxygenierung relativ langsam verändern, ist die zeitliche Auflösung bis auf etwa 3 Sekunden begrenzt (Birbaumer und Schmidt 2003). Dem zeitlichen Verlauf des BOLD-Effekts muss daher bei der Auswertung Rechnung getragen werden. BOLD-Messungen zur Darstellung funktioneller Bereiche im Gehirn

werden meist mit ultraschnellen Echo-Planar-Imaging-(EPI-) Sequenzen durchgeführt (Cohen und Schmitt 2012, Uhlenbrock 2011). Diese haben eine sehr kurze Messzeit und sind so besonders sensitiv bei BOLD-Veränderungen, die mit kognitiver Aktivität assoziiert sind. Auch ist sie dadurch weniger anfällig für Artefakte oder Verwackelungen durch Kopfbewegungen.

Bei einer fMRT-Messung muss darauf geachtet werden, dass Stimuluspräsentation und Antwortdetektion dem zeitlichen Verlauf der BOLD-Antwort folgen und die Wiederholungsfrequenz so gewählt wird, dass eine Beeinflussung der Aktivierung durch den Post-Stimulus-Undershoot der vorhergehenden Aktivierung ausgeschlossen werden kann (Ogawa et al. 1990, Logothetis und Pfeuffer 2004).

4.7.3 Datenakquisition

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Datenaufnahme mit einem 3 Tesla Magnetresonanztomografen (Tim Trio, Siemens Medical, Erlangen). Vor Untersuchungsbeginn wurden die Studienteilnehmer über die Untersuchung aufgeklärt und nach Kontraindikationen (Metallimplantate, Herzschrittmacher, Klaustrophobie) befragt. Der Kopf des Patienten wurde auf der Liege mittels eines Schaumkissens stabilisiert. Eine Kopfspule wurde angelegt, um das MRT-Signal mit ausreichender Empfindlichkeit detektieren zu können. Beide Arme wurden komfortabel gelagert um eine Aktivität der Oberarmmuskeln zu verhindern. Bei der Messung wurden pro Person zwei anatomische Aufnahmen und ein funktioneller Scan angefertigt. Der Ablauf einer MRT-Untersuchung wurde in drei Phasen unterteilt.

Die Messung begann mit der Aufnahme eines Prescan (*scout*). Dies ist ein kurzer, gering auflösender Scan zur Darstellung der korrekten Lage des Patienten sowie zur Artefaktkontrolle. Diese Information wurde des Weiteren zur Planung der Lage der Schichten (*slices*) für die nachfolgende Datenerhebung genutzt. Die Ausrichtung der Schichten geschah parallel zur Verbindungslinie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur (AC-PC-Linie). Als erstes erfolgte dann die anatomische Aufnahme. Bei dieser handelt es sich um einen räumlich hoch auflösenden, T1-gewichteten Scan, der die Anatomie des motorischen Kortex und der umliegenden Bereiche darstellt. Dabei wurden 192 Schichten (*highres*) angefertigt (MPRAGE, Schichtdicke = 1 mm, Voxelgröße = $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, Matrix = 256×256 , TR = 2300 ms, TE = 3,03 ms, Flipwinkel = 9°). Diese verliefen parallel zueinander und wurden parallel zur

interkommissuralen Ebene (AC-PC-Plane) ausgerichtet, mit besonderem Augenmerk auf kortikale Bereiche vom Gyrus prä- und postcentralis. Als nächstes erfolgte die fMRT-Untersuchung. Diese begann mit einer Shim-Sequenz zur Kompensation lokaler Feldveränderungen. Ein gutes *Shimming* ist wichtig, da die EPI-Sequenz sehr sensitiv für Magnetfeldinhomogenitäten ist (Schneider und Fink, 2007). Die T2* - gewichtete Aufnahme erfolgte mittels einer EPI-Sequenz (Matrix= 64 x 63, TR = 3000 ms, TE = 30 ms, Flipwinkel = 90°). Je 40 Schichten an einem Messzeitpunkt bildeten ein *Volume* (Schichtdicke = 3 mm, interschichtdistanz = 0 mm, Voxelgröße = 3 x 3 x 3 mm³). Die Ausrichtung der Schichten geschah ebenfalls parallel zur Verbindungslinie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur. Insgesamt wurden 206 Volumes à 40 Schichten aufgenommen. Zum Abschluss wurde nochmals eine hochauflösende T1-gewichtete anatomische Aufnahme des gesamten Kopfes mit den obigen Parametern angefertigt.

Das Messparadigma während der fMRT-Messung bestand aus vier verschiedenen Bedingungen (*Runs*) in festgelegter Reihenfolge: „Ruhe“ (keine aktive Muskelbewegung), „Mund“ (die Lippen spitzen), „Arm rechts“ (Unterarmmuskeln des rechten Arms anspannen), „Arm links“ (Anspannen der Ober- und Unterarmmuskeln links). Die Patienten wurden angewiesen, diese Instruktionen auszuführen. Dabei sollte ein vorgegebener Rhythmus eingehalten werden. Zwischen den einzelnen Bedingungen gab es jeweils eine Ruhephase. Insgesamt wurden die Bedingungen je viermal durchgeführt. Jeder Run sowie die Ruhephase dauerten 24 Sekunden. Daraus ergab sich eine Gesamtzeit von ca. zehn Minuten. Für die anatomischen Scans wurden jeweils ca. fünf Minuten benötigt und somit 20-25 Minuten für die gesamte Messung (inklusive *Prescans* und *Shimming*).

4.7.4 fMRT – Datenverarbeitung

Die fMRT-Daten wurden mit dem Programm *Brain Voyager* (Version 2.4 Brain Innovation, Maastricht, Niederlande) vorverarbeitet und analysiert. *Brain Voyager* ist ein hoch spezialisiertes Programm für die Analyse und Visualisierung von MRT-Daten. Sämtliche anatomische und funktionelle Rohdaten wurden in das Programm importiert und weiterbearbeitet. Ziel der Datenanalyse war es, die während der Stimulation aktivierten Gehirnareale zu identifizieren, um auf Gruppenebene Vergleiche mit den durch die verschiedenen Stimuli hervorgerufenen Aktivierungsmustern durchzuführen.

Die Aufarbeitung der anatomischen Daten begann mit Hilfe der Funktion *Anatomical 3D data set*. Die anatomischen Schichten wurden zusammengefügt und es entstand eine 3D-Ansicht des Kopfes. Zuerst erfolgte dann die räumliche Normalisierung der anatomischen Daten. Die Zuordnung einer Reizantwort zu einer Hirnregion erforderte die Betrachtung der Daten in einem bekannten anatomischen Raum. Ziel war es, dass Voxel unterschiedlicher Aufnahmen zwischen den Versuchspersonen die gleiche Hirnstruktur repräsentieren. Ein *Voxel* ist ein Bildpunkt in einem dreidimensionalen Raum an einer XYZ-Koordinate. Um die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Gehirnen zu gewährleisten, wurden die Abbildungen manuell anhand von acht Punkten auf den stereotaktischen Atlas von Talairach und Tournoux (1998) räumlich standardisiert. Bei diesem Vorgehen wurden die Gehirnabbildungen aller

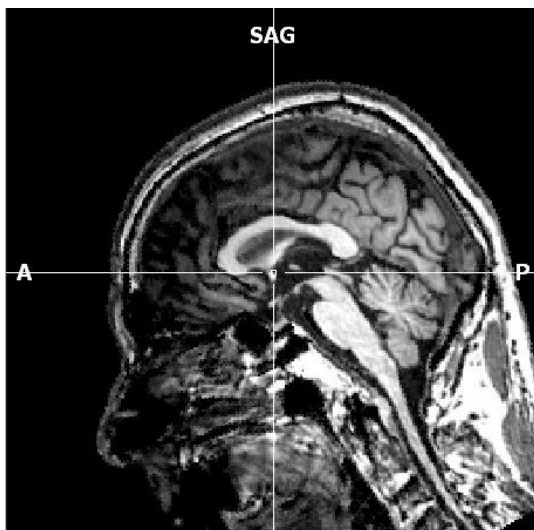


Abbildung 4.3: Darstellung der AC-PC-Ebene

Versuchspersonen anhand der AC-PC-Ebene (Ebene zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur, s. Abbildung 4.3) und von acht Eckpunkten (anteriore (AC) und posteriore Kommissur (PC); anteriore (AP), posteriore (PP), superiore (SP), inferiore (IP), rechtsseitige (RP) und linksseitige Begrenzung (LP)) manuell in ein Standardgehirn überführt. Somit werden gleiche morphologische Strukturen unterschiedlicher Gehirne immer an denselben Koordinaten lokalisiert und Gruppenvergleiche ermöglicht.

Das Standard – Koordinatensystem nach Talairach setzt sich aus drei verschiedenen Ebenen zusammen (Talairach und Tournoux 1988). Die transversale Ebene führt durch die Linie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur. Vertikal dazu verlaufen die koronare Grundebene (durch die anteriore Kommissur) und die sagittale Grundebene (durch den Interhemisphärenspalt). Demzufolge treffen sich alle drei Ebenen an der anterioren Kommissur und bilden dort den Koordinatenursprung. Da dieses Verfahren jedoch keine perfekte Übereinstimmung der Gehirnabbildungen der verschiedenen Versuchspersonen ermöglicht, erfolgte im weiteren Verlauf eine räumliche Filterung („Glättung“). Die Aufarbeitung der funktionellen Bilder wurde mit der Funktion *functional MRI data set* durchgeführt. Die Schichten wurden analog zu den anatomischen Bildern zusammengefügt. Dabei wurden die ersten vier *Volumes*

von den Analysen ausgeschlossen, um eine gleichmäßige Gewebemagnetisierung zu gewährleisten.

Dann erfolgte die Bewegungskorrektur. Grundlage dabei ist, dass in jedem Voxel Zeitreihen von fMRT-Signalveränderungen über den Verlauf des Experimentes erfasst werden. Es muss zu jedem Zeitpunkt des Experiments gewährleistet sein, dass jeder Voxel die hämodynamische Reaktion repräsentiert, die der gleichen anatomischen Struktur zuzuordnen ist. Die erste Aufnahme einer Schicht wird als Referenzbild definiert, welches dann mit den anderen Bildern aus der Zeitreihe verglichen wird. Durch Rücktranslation und Rückrotation werden alle Bilder der Messserie mit dem Referenzbild wieder zur Deckung gebracht. Während der Messung wurde mittels der Lagerung in einem Schaumkissen und der Fixierung in der Spule versucht, die Bewegungen so gering wie möglich zu halten. Bewegungsartefakte über 3 mm wurden kritisch betrachtet, da schon geringe Abweichungen Aktivierungen vortäuschen können und die Varianz der Daten erhöhen (Reiser und Semmler 2002). In der vorliegenden Studie blieben alle Probanden jedoch unter diesem Richtwert.

Im Anschluss an die Bewegungskorrektur erfolgte die manuelle Coregistrierung der funktionellen auf die anatomischen Daten durch Stauchung, Streckung und Verschiebung der Bilder in allen drei Raumrichtungen. Da funktionelle Bilder eine geringe Auflösung und geringe strukturelle Kontraste aufweisen, ist die Coregistrierung auf die anatomischen Aufnahmen mit einer hohen räumlichen Auflösung nötig für die weiteren Analysen. Die coregistrierten funktionellen Daten wurden anschließend in den Talairach-Raum transformiert (*voice time course*, VTC).

Zuletzt erfolgte die räumliche und zeitliche Glättung (Gauß-Kernel: 6mm; Tiefpassfilter: 2,8s und Hochpassfilter: 6 Schwingungen in der gesamten Zeitreihe sowie *linear trend removal*), die zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses diente. Bei der zeitlichen Korrektur sollen MRT-Signalveränderungen herausgefiltert werden, welche nicht durch Veränderungen des Blutflusses bedingt sind. Es werden sehr langsame (tonische Muskelanspannung, Schwitzen) und sehr schnelle Signalveränderungen im Sinne eines Hoch- bzw. Tiefpassfilters herausgefiltert. Der Hochpassfilter lässt nur hohe Frequenzen passieren, da niedrige Frequenzen Störfelder sein können. Der Tiefpassfilter wird eingesetzt, um die sehr hohen Frequenzen zu entfernen. Die beiden Filter wurden angewendet, um eine Überlagerung von Feldern zu vermeiden.

4.7.5 Analyse der fMRT – Daten

Nach Vorverarbeitung konnte die eigentliche Datenanalyse vorgenommen werden. Die Daten wurden dabei auf spezifische, durch das experimentelle Design hervorgerufene Effekte untersucht. Die in der Vorverarbeitung erstellten Datenzeitreihen (*vtc-Files*) beinhalteten den tatsächlichen Bewegungsablauf in Form des BOLD-Anstieges. Für jedes einzelne Voxel wurde dieser mit dem erwarteten Bewegungsverlauf des Messparadigmas verglichen. Mithilfe des Programmes *BrainVoyager* wurde so ein statistisches Modell erstellt, welches den erwarteten Signalverlauf bestmöglich erklären sollte. Die Spezifizierung dieses statistischen Modells beruht auf der Anwendung des Allgemeinen Linearen Modells (ALM). Genaue Informationen über dieses Vorhersagemodells finden sich bei Schneider und Fink (2007) sowie Friston (Friston et al. 1995).

Um das Ausmaß der kortikalen Reorganisation nach Makroreplantation zu bestimmen, wurde im *BrainVoyager* mit Hilfe der Funktion *Single Study* für jeden Probanden einzeln die funktionellen Daten bei verschiedenen Kontrasten betrachtet. Durch das Messparadigma (protocol file) konnten die einzelnen Scans jeder Person den vier verschiedenen Bedingungen (Ruhe, Mund, Arm rechts, Arm links, s. Kapitel 4.7.3) zugeordnet werden. Konform der Hypothese 3 sollte untersucht werden, ob es ein vergrößertes kortikales Repräsentationsareal im Kortex kontralateral zur betroffenen Extremität gab. Mittels alternierenden Hand- und Mundbewegungen sollten das Mund- sowie Handareal im motorischen Kortex untersucht werden. Daher wurden verschiedene Kontraste gebildet. Die nicht interessierenden Bedingungen wurden ausgeblendet (Schneider und Fink 2007). War z.B. die linke Hand betroffen, so wurde der Kontrast der Bedingungen „linker Arm“ minus „rechter Arm“ erstellt. So wurden die Voxel herausgefiltert, die bei Aktivierungen des linken Armes statistisch stärker aktiviert waren als bei Bewegungen des rechten Armes. Hirnareale die bei Bewegung beider Arme in gleichem Maße aktiviert waren, wurden so nivelliert. Gezielt wurden die aktivierten Areale im motorischen Kortex betrachtet. Auch wurde beim Kontrast „Mund“ (gegen den Ruhezustand) Aktivierungen in beiden Motorkortices betrachtet. Die entsprechenden Areale wurden mittels einer ROI-Analyse (Region of Interest) im präzentralen Gyrus detektiert und die Voxelanzahl der aktivierten Areale bestimmt. Das Handareal stellt sich dabei als „Omega“ dar (Yousry et al. 1997).

Problematisch war, dass bei den Probanden auf der stärker aktivierten Hemisphäre oft Cluster aktiviert waren, die nicht nur den motorischen Kortex, sondern große Teile des prä- und postzentralen Gyrus umfassten. Das Signifikanzniveau musste daher soweit erhöht werden, bis eine Aktivierung motorischen Kortex klar von anderen Hirnregionen abgrenzbar war. Bei jedem Proband sowie jedem Kontrast wurde dabei das Signifikanzniveau so gewählt, dass das aktivierte Areal im Motorkortex auf der weniger stark aktivierten Seite eine Clustergröße zwischen 1 bis 100 Voxel hatte (Voxelgröße $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$). Mit dieser Methode konnten Aktivierungen in M1 auf der stärker aktivierten Seite gut von anderen Clustern abgegrenzt werden. Zwischen den Kontrasten als auch interindividuell waren die Signifikanzniveaus somit unterschiedlich.

Als Maß für die Kortikale Reorganisation wurde der Lateralitätsindex (*Laterality index*) genutzt. Dieser dient zur Bestimmung der hemisphärischen Dominanz bei Bewegungen des Mundes und der Hand (Matsuo et al. 2012). Dieses Verfahren nutzte Björkman bei Studien zu Reorganisation im Motorkortex nach Replantation (Bjoerkman et al. 2007a, Bjoerkman et al. 2007b). In Anlehnung an die Studien von Björkman wurde der Lateralitätsindex wie folgt definiert:

$$LI = (N_{bH} - N_{gH}) / (N_{bH} + N_{gH})$$

Dabei stellen „ N_{bH} “ die Anzahl der aktivierten Voxel in der Hemisphäre kontralateral zur betroffenen Seite, „ N_{gH} “ die Anzahl der aktivierten Voxel in Hemisphäre kontralateral zur gesunden Extremität dar. Die Werte reichen von -1 bis +1, wobei ein $LI = +1$ eine ausschließliche Aktivierung des Motorkortex auf der betroffenen Hemisphäre darstellt, $LI = -1$ Aktivierungen ausschließlich auf der Seite ipsilateral zur betroffenen Extremität (Wilke und Lidzba 2007).

4.8 Statistische Auswertung

Die Statistische Analyse erfolgte unter Zuhilfenahme des Statistikprogrammes SPSS 20.0 sowie Microsoft Excel 2007. Die erhobenen Daten wurden zunächst explorativ analysiert. Die deskriptive Beschreibung der Messergebnisse erfolgte durch die Angabe von arithmetischem Mittelwert (M), Median (Md), Standardabweichung (SD) sowie Minimum und Maximum (Range). Die Darstellung der Verteilung erfolgte mittels Boxplots. Die Boxplots aller deskriptiven Analysen befinden sich auf dem beigelegten Datenträger. Zu Beginn der statistischen Analysen wurden alle Variablen hinsichtlich

ihrer Normalverteilung getestet. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test, da dieser auch für kleine Stichproben (unter 20 Probanden) eine ausreichend hohe Teststärke besitzt (Field 2009). War dieser nicht signifikant ($p \geq .05$), so entsprachen die Variablen den Werten einer Normalverteilung. Zur Prüfung der Hypothesen konnte bei Normalverteilung der Mittelwerte mittels t-Test getestet werden. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bei verbundenen Stichproben genutzt. Bei diesem wurde die Signifikanz aufgrund der kleinen Stichprobengröße exakt berechnet (Field 2009). Um Zusammenhänge zwischen Variablen zu ermitteln, z.B. der Zusammenhang von Funktionalität der Hand mit der Zeit, wurde bei normalverteilten Daten die Pearson-Korrelation, bei nicht normalverteilten die Spearman-Korrelation genutzt. Bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ wurde von einem signifikanten Ergebnis ausgegangen. Werte von $p \leq 0,01$ wurden als hochsignifikant bezeichnet.

Zur Überprüfung von Hypothese 1 wurde das α -Niveau mittels Bonferroni-Korrektur angeglichen, um bei multipler Testung der Werte einer gepaarten Stichprobe eine α -Fehler-Kumulation entgegen zu wirken. Es kann so vermieden werden, dass die Nullhypothese verworfen wird, obwohl sie Gültigkeit besitzt. Die Bonferroni-korrigierte Signifikanz wurde auf $\alpha = 0.05 / K$ (K = Anzahl der Tests) = 0.0125 festgelegt (Turk et al. 2008). Um die Werte der Variablen der Handkraft für betroffene und gesunde Seite auf diesem Signifikanzniveau zu vergleichen, wurde der Hogdes-Lehmann-Schätzer genutzt. Die die Werte für die Handkraft eine schiefe Verteilung aufwiesen und durch Extremwerte gekennzeichnet waren, war der Vergleich der Mediane gegen dem von Mittelwerten von Vorteil (Altman und Bland 1994). Der Medianunterschied wurde mittels Wilcoxon-Test auf signifikante Unterschiede getestet (Hogdes und Lehmann 1963). Zur Überprüfung von Hypothese 3, welche das Auftreten von kortikaler Reorganisation im motorischen Kortex nach Replantation postulierte, wurde nach dem Prinzip des *Serial Gatekeeping* verfahren (Turk et al. 2008). Bei diesem Testprinzip wurde vor den Analysen eine hierarchische Abfolge der Tests festgelegt. Der als primärer Endpunkt festgelegte Test wurde dann auf einem Niveau von $\alpha = 0.05$ getestet und der nachfolgende sekundäre Test wurde nur durchgeführt, wenn der primäre Test signifikant geworden ist. War dies nicht der Fall, so wurde der Test abgebrochen und die Nullhypothesen aller nachfolgenden Tests mussten angenommen werden. Durch dieses Testverfahren wurde die α -Fehler-Kumulation vermieden. Die Festlegung der Testreihenfolge erfolgte in Kapitel 5.3.1.

5 Ergebnisse

5.1 Motorische und funktionelle Ergebnisse

Im Rahmen der Studie wurden die Patienten hinsichtlich ihrer motorischen Funktion sowie der Funktionalität der replantierten Extremität untersucht. Dazu wurden die Gelenkspielräume der betroffenen sowie gesunden Extremität für je zwei Bewegungsrichtungen des Hand- und Ellbogengelenks bestimmt. Weiterhin wurde die Handkraft auf der betroffenen und gesunden Seite gemessen. Es erfolgte die Auswertung des DASH-Fragebogens, bei dem die Patienten selbst die Funktionalität der oberen Extremität einschätzten. Ebenfalls wurde der Jebsen Test durchgeführt, der aus sieben Untertests zur Beurteilung der Alltagsfunktionalität besteht.

Hypothese 1: Infolge von Makroreplantation zeigt sich auf der replantierten Seite eine Verminderung der motorischen Funktion sowie der Funktionalität der Extremität im Vergleich zur gesunden Seite. Die motorische Funktion wird quantifiziert mittels a) des Bewegungsausmaßes nach der Neutral-Null-Methode und b) der Handkraft. Die Funktionalität wird bewertet durch c) den Jebsen Test und d) den Score des DASH-Fragebogens.

Alle vier Tests der Hypothese wurden dabei gleichwertig behandelt. Um eine α -Fehler-Kumulation zu vermeiden, wurde das α -Niveau mittels der Bonferroni-Korrektur angehoben (Vgl. Kapitel 4.8). Somit wurde interferenzstatistisch auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = .0125$ getestet.

5.1.1 Bewegungsumfang nach der Neutralnullmethode

Es wurden die Gelenkspielräume beider Extremitäten anhand der Neutral-Null-Methode dokumentiert. Jeweils zwei Freiheitsgrade für das Ellbogengelenk (Extension/Flexion und Supination/Pronation) und das Handgelenk (Extension/Flexion und Abduktion/Adduktion) wurden bestimmt. Die Werte der Bewegungsausmaße für jeden Probanden nach der Neutral-Null-Methode sind in Tabelle 9.1 und Tabelle 9.2 im Anhang dargestellt.

5.1.1.1 Deskriptive Analyse

Es wurden vier Bewegungsausmaße der oberen Extremität auf der betroffenen und gesunden Seite sowie im Vergleich genauer betrachtet.

Im Handgelenk der betroffenen Seite war im Mittel eine Extension von $Ext_M = 20,29^\circ$ ($Md = 15$, $SD = 23$, Range: 0 - 65) und eine Flexion von $Flex_M = 36,76^\circ$ ($Md = 40$, $SD = 27,44$, Range: 0 - 85) möglich. Auf der gesunden Seite wurde eine Extension von $Ext_M = 62,94^\circ$ ($Md = 65$, $SD = 12,63$, Range: 35 – 80) und eine Flexion von $Flex_M = 69,7^\circ$ ($Md = 70$, $SD = 11,52$, Range: 40 – 90) erreicht. Der Bewegungsumfang für Flexion und Extension betrug für die betroffene Seite im Mittel $M = 50,88^\circ$ ($Md = 45$, $SD = 42,55$, Range: 0 – 115) und für die gesunde Seite $M = 132,65^\circ$ ($Md = 135$, $SD = 22,23$, Range: 75 – 165). Der prozentuale Anteil des Bewegungsausmaßes der betroffenen Seite von der gesunden Seite betrug im Mittel $M = 38,26\%$ ($Md = 29,03$, $SD = 32,85$, Range: 0 – 95). Der Shapiro-Wilk Test ergab für die Werte der Variablen für das Bewegungsausmaß auf der betroffenen Seite signifikante Abweichungen von der Normalverteilung ($D(17) = .87$, $p = .02$), im Gegensatz dazu sind die Variablen der Werte auf der gesunden Seite normalverteilt ($D(17) = .92$, $p = .18$). Die Werte für den prozentualen Anteil des Bewegungsausmaßes auf der betroffenen Seite waren nicht normalverteilt ($D(17) = .89$, $p = .042$).

Bei der Abduktion und Adduktion im Handgelenk war auf der betroffenen Seite im Mittel eine Abduktion von $Abd_M = 11,76^\circ$ ($Md = 5$, $SD = 12,62$, Range: 0 – 35) und eine Adduktion von $Add_M = 6,47^\circ$ ($Md = 5$, $SD = 6,79$, Range: 0 – 20) möglich. Auf der gesunden Seite konnte eine Abduktion von $Abd_M = 46,18^\circ$ ($Md = 45$, $SD = 7,61$, Range: 35 – 60) und eine Adduktion von $Add_M = 24,12^\circ$ ($Md = 25$, $SD = 7,75$, Range: 10 – 35) durchgeführt werden. Der Bewegungsumfang für Ab- und Adduktion betrug für die betroffene Seite im Mittel $M = 15,59^\circ$ ($Md = 10$, $SD = 14,99$, Range: 0 – 50) und für die gesunde Seite $M = 70,29^\circ$ ($Md = 70$, $SD = 11,38$, Range: 50 – 90). Somit betrug der prozentuale Anteil des Bewegungsausmaßes der betroffenen Seite im Mittel $M = 23,29\%$ ($Md = 14,29$, $SD = 25,58$, Range: 0 – 90,91) von der gesunden Seite. Der Shapiro-Wilk-Test erreichte für das Bewegungsausmaß auf der betroffenen Seite ($D(17) = .85$, $p = .01$) sowie für den prozentualen Anteil der betroffenen von der gesunden Seite ($D(17) = .80$, $p = .002$) das Signifikanzniveau, daher ist nicht davon auszugehen, dass diese Werte normalverteilt sind. Hingegen sind die Werte, die für das Bewegungsausmaß auf der gesunden Seite ermittelt wurden ($D(17) = .96$, $p = .57$) laut dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt.

Im Ellbogengelenk auf der betroffenen Seite war im Mittel eine Extension von $Ext_M = 2,06^\circ$ ($Md = 0$, $SD = 5,02$, Range: 0 – 20) und eine Flexion von $Flex_M = 109,12^\circ$ ($Md =$

125, SD = 41,16, Range: 15 – 150) möglich. Auf der gesunden Seite wurde eine Extension von $Ext_M = 2,94^\circ$ (Md = 0, SD = 3,98, Range: 0 – 15) und eine Flexion von $Flex_M = 138,82^\circ$ (Md = 140, SD = 6,26, Range: 125 – 150) erreicht. Der Bewegungsumfang für Extension und Flexion betrug auf der betroffenen Seite im Mittel $M = 96,47^\circ$ (Md = 125, SD = 57,41, Range: 0 – 170) und für die gesunde Seite von $M = 139,12^\circ$ (Md = 140, SD = 15,02, Range: 90 – 160). Somit betrug der prozentuale Anteil des Bewegungsausmaßes der betroffenen Seite von der nicht betroffenen Seite im Mittel $M = 67,67\%$ (Md = 82,14, SD = 39,57, Range: 0 – 107,41). Die Werte für das Bewegungsausmaß waren laut dem Shapiro-Wilk-Test weder auf der betroffenen Seite ($D(17) = .85$, $p = .012$) noch auf der gesunden Seite ($D(17) = .77$, $p = .001$) normalverteilt. Auch die prozentualen Werte des Bewegungsausmaßes zeigten eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung ($D(17) = .84$, $p = .008$).

Bei der Pronation und Supination im Ellbogengelenk war auf der betroffenen Seite im Mittel eine Pronation von $Pro_M = 35,29^\circ$ (Md = 30, SD = 29,34, Range: 0 – 90) und eine Supination von $Sup_M = 50^\circ$ (Md = 65, SD = 35,22, Range: 0 – 90) möglich. Der Mittelwert für die Pronation auf der gesunden Seite betrug $Pro_M = 86,76^\circ$ (Md = 85, SD = 7,89, Range: 70 – 110) und für die Supination $Sup_M = 88,53^\circ$ (Md = 90, SD = 6,79, Range: 65 – 100). Der Bewegungsumfang für Pro- und Supination betrug auf der betroffenen Seite im Mittel $M = 76,47^\circ$ (Md = 85, SD = 58,86, Range: 0 – 155) und für die gesunde Seite $M = 175,29^\circ$ (Md = 175, SD = 13,05, Range: 145 – 210). Daher ergab der prozentuale Anteil des Bewegungsausmaßes der betroffenen Seite im Mittel $M = 43,15\%$ (Md = 47,22, SD = 33,37, Range: 0 – 88,57) von der gesunden Seite. Gemäß dem Shapiro-Wilk-Test waren weder die Werte für das Bewegungsausmaß auf der betroffenen Seite ($D(17) = .89$, $p = .042$), die Werte auf der gesunden Seite ($D(17) = .8$, $p = .002$), noch die prozentualen Werte der betroffenen von der nicht-betroffenen Seite normalverteilt ($D(17) = .89$, $p = .045$).

Tabelle 5.1 stellt für jeden einzelnen Probanden das Bewegungsausmaß (ROM) auf der betroffenen und der gesunden Seite für jede der vier Bewegungsrichtungen dar. Auch wurden die prozentualen Anteile der betroffenen von der nicht-betroffenen Seite (Ratio) dargestellt (Walaszek und Zyluk 2008). Anhand der ermittelten Werte für jeden Probanden sind interindividuelle Unterschiede im Bewegungsausmaß zu erkennen.

Tabelle 5.1: Bewegungsumfänge für betroffene und gesunde Seite sowie Ratios bei allen Probanden

VP- Nr.	Handgelenk						Ellbogengelenk						Mittleres Ratio
	Extension/Flexion			Abduktion/Adduktion			Extension/Flexion			Pronation/Supination			
	bS	gS	Ratio	bS	gS	Ratio	bS	gS	Ratio	bS	gS	Ratio	
1	5	75	6,67	0	50	0	10	90	11,11	0	145	0	4,45
2	55	130	42,31	45	60	75	15	145	10,34	150	180	83,33	52,75
4	20	130	15,38	10	70	14,29	100	140	71,43	85	180	47,22	37,08
5	0	145	0	0	75	0	10	145	6,9	0	175	0	1,73
6	105	130	80,77	5	80	6,25	125	140	89,29	85	180	47,22	55,88
7	30	125	24	10	70	14,29	115	140	82,14	40	180	22,22	35,66
8	115	135	85,19	10	70	14,29	125	155	74,19	150	175	85,71	64,85
9	90	150	60	35	80	43,75	145	150	96,67	130	175	74,29	68,68
10	45	155	29,03	15	90	16,67	145	145	100	155	175	88,57	58,57
11	15	140	10,71	10	65	15,38	145	135	107,41	10	175	5,71	34,80
12	105	150	70	20	80	25	145	135	107,41	65	180	36,11	59,63
13	0	125	0	5	70	7,14	0	125	0	0	175	0	1,79
14	15	155	9,68	20	70	28,57	65	140	46,43	10	180	5,56	22,56
15	50	165	30,3	10	90	11,11	170	160	106,25	110	210	52,38	50,01
16	15	110	13,64	20	60	33,33	140	135	103,7	135	170	79,41	57,52
17	95	100	95	50	55	90,91	60	145	41,38	50	155	32,26	64,89
18	105	135	77,78	0	60	0	10	90	89,29	125	170	73,53	60,15
MW	50,88	132,65	38,26	15,59	70,29	23,29	96,47	139,12	67,67	76,47	175,29	43,15	43,0

Anmerkungen: Übersicht über die Bewegungsausmaße sowie die Amputationshöhe und –art. bS: betroffene Seite; gS: gesunde Seite; Ratio: Verhältnis von betroffener zu gesunder Seite; MW: Mittelwert. **Fett:** Bewegungseinschränkung über 50% im Vergleich zur gesunden Seite.

Es verzeichneten alle Probanden in mindestens einem Gelenk eine mehr als 50%ige Einschränkung. Weiterhin wurde aus den Verhältnissen aller vier Bewegungsausmaße ein Mittelwert gebildet (= mittleres Ratio). Dieses mittlere Ratio betrug im Mittel $M(17) = 43\%$ ($Md = 52,75$, $SD = 22,93$, Range: 1,73 – 66,68) und die Werte waren nicht normalverteilt ($D(17) = .85$, $p = .012$). Die Verteilung der Werte im Boxplot ist in Abbildung 9.1 im Anhang dargestellt. Dieser zeigt, dass es keine Ausreißer gibt.

5.1.1.2 Interferenzstatistische Analyse

Es sollte gemäß Hypothese 1 überprüft werden, ob der Bewegungsumfang der vier verschiedenen Bewegungsrichtungen auf der betroffenen Seite signifikant von der gesunden Seite abweicht. Als Maß für den Bewegungsumfang wurde das mittlere Ratio gewählt. Da die Werte der Variable nicht der Normalverteilung entsprachen, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test genutzt. Das Signifikanzniveau wurde mittels Bonferroni-Korrektur auf $\alpha = .0125$ angehoben (s. Kapitel 4.8). Der Wilcoxon-Test der ermittelten Werte der Variable gegen den hypothetischen Median $Md = 100$ (wobei 100 das volle Bewegungsausmaß widerspiegelt) war signifikant ($Md = 52,75$, $p < .001$), daher war die Nullhypothese abzulehnen.

Somit ließ sich die Hypothese bestätigen, dass sich bei der Funktionsprüfung der jeweils betroffenen Extremität von Makroreplantierten eine Verminderung der Bewegungsausmaße nach der Neutral-Null-Methode im Vergleich zur gesunden Seite zeigt.

5.1.2 Handkraft

5.1.2.1 Deskriptive Analyse

Die Handkraft wurde bei 16 Probanden gemessen, wobei die Ausführung des Faustschlusses nur bei zwölf Personen möglich war und für diese Messwerte erhoben werden konnten. Vier Probanden konnten die Hand nicht zu einer Faust schließen (VP-Nr. 5, 7, 8, 18). Von einem Probanden konnten keine Messwerte erhoben werden (VP-Nr. 14), vermutlich aufgrund von Zeitmangel. Die Messwerte für jeden Probanden sind in Tabelle 9.4 im Anhang dargestellt. Die mittlere Handkraft betrug von allen 16 Probanden auf der betroffenen Seite $M(16) = 5,73$ kPa ($Md = 1,65$, $SD = 8,28$, Range: 0 – 29; keine Normalverteilung: $D(16) = .74$, $p < .001$). Bei den zwölf Probanden, bei denen ein Faustschluss überhaupt möglich war, betrug die mittlere Handkraft im Mittel $M(12) = 7,63$ kPa ($Md = 4$, $SD = 8,81$, Range: 0,33 – 29, keine Normalverteilung: $D(12)$

= .81, $p = .012$). Auf der gesunden Seite war im Durchschnitt ein Faustschluss von $M(16) = 42,83$ kPa ($Md = 41,8$, $SD = 11,52$, Range: 27,3 – 65,6; normalverteilt: $D(16) = .95$, $p = .46$) möglich.

Es wurde das Verhältnis der Handkraft auf der betroffenen von der nicht betroffenen Seite bestimmt (Handkraft Ratio). Die Werte für jeden Probanden finden sich in Tabelle 9.4 im Anhang. War kein Faustschluss möglich, so war das Verhältnis 0 (bei VP-Nr. 5, 7, 8, 18). Somit betrug die Handkraft bei den 16 Probanden auf der replantierten Seite im Mittel $M(16) = 12,25$ % von der gesunden Seite ($Md = 3,7$, $SD = 16,82$, Range: 0 – 61,7). Der Shapiro-Wilk-Test war signifikant, daher sind die Werte nicht normalverteilt ($D(16) = .75$, $p = .001$). Die Verteilung der Werte sind im Boxplot im Anhang dargestellt (Abbildung 9.2). Betrachtet man die zwölf Probanden, bei denen der Faustschluss überhaupt möglich war, so betrug dieser im Mittel $M(12) = 16,33$ % ($Md = 12,25$, $SD = 17,7$, Range: 1,09 – 61,7, keine Normalverteilung: $D(12) = .82$, $p = .015$) von der gesunden Seite. Der Boxplot über die Verteilung der prozentualen Werte (Handkraft Ratio) befindet sich im Anhang (Abbildung 9.2).

5.1.2.2 Interferenzstatistische Analyse

Es sollte geprüft werden, ob die Handkraft der betroffenen Seite signifikant geringer ist als die der nicht betroffenen Seite.

Für diese Analyse wurde der Medianunterschied im KI = 99,9875% nach dem Hodges-Lehmann-Schätzer betrachtet und dieser mittels Wilcoxon-Rang-Vorzeichen-Test auf signifikante Unterschiede getestet. Es zeigte sich, dass der Median der Werte der Variablen signifikant unterschiedlich war ($p < .001$, Md -Unterschied = 36,73 kPa, KI = 18 – 61 kPa), sodass belegt werden konnte, dass die Handkraft auf der betroffenen Seite im Vergleich zur gesunden Seite signifikant vermindert ist.

5.1.3 Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH)

Der DASH-Score spiegelt die subjektiv erlebte Beeinträchtigung der Funktionalität der gesamten oberen Extremität wider. Dabei stellen kleine Testwerte gering erlebte Beeinträchtigungen dar, hohe Werte spiegeln ein hohes Ausmaß an Beeinträchtigung wider. Es war eine Spannweite von 0 bis 100 der Testergebnisse möglich. Die Ergebniswerte für jeden Probanden sind in Tabelle 5.3 dargestellt.

5.1.3.1 Deskriptive Analyse

In der Analyse wurden alle 17 Probanden der Stichprobe berücksichtigt. Der Mittelwert des DASH-Scores betrug über die 17 Probanden hinweg $M(17) = 43,38$ ($Md = 42,5$, $SD = 23,04$, Range: 1,67 – 86,67). Der Shapiro-Wilk-Test erreichte keine statistische Signifikanz ($D(17) = .98$, $p = .96$). Daher wurde davon ausgegangen, dass die Werte, die für den DASH-Score ermittelt wurden, normalverteilt sind. Das Boxplot-Diagramm Abbildung 9.3 im Anhang zeigte, dass keine Ausreißer vorlagen.

5.1.3.2 Interferenzstatistische Analyse

Die Arbeitsgruppe um Jester erhob in einer klinisch unauffälligen Population einen mittleren DASH-Score von $M = 13$ ($SD = 15$) (Jester et al. 2005a). Mittels eines Einstichproben-t-Tests wurde dieser ermittelte Wert mit dem Mittelwert der vorliegenden Studie in einem $KI = 99,9875\%$ verglichen. Dieser ergab, dass der Mittelwert der Probanden signifikant höher war als der Wert der klinisch unauffälligen Stichprobe ($t(16) = 5,44$, $p < .001$, $r = .81$). Dies bedeutet dass die Probanden eine signifikant höhere Beeinträchtigung ihrer betroffenen oberen Extremität erleben als eine Normstichprobe und bestätigt damit die Hypothese 1.

5.1.4 Jebsen Test of Hand Function (JTHF)

Die sieben Aufgaben des Jebsen-Tests wurden auf der betroffenen sowie nicht-betroffenen Seite durchgeführt. Die Zeit wurde in Sekunden gemessen und die Gesamtzeit berechnet (Hummel et al. 2005, Jain et al. 2003). Die Gesamtzeiten, die jeweils mit der gesunden und der betroffenen Seite zum Ausüben der Aufgaben benötigt wurden, wurden miteinander verglichen. Dazu wurde das Verhältnis der Durchschnittszeit der betroffenen Seite zur Durchschnittszeit der nicht-betroffenen Seite gebildet und als Vielfaches V definiert (Bovend'Eerd et al. 2004, Conforto et al. 2012). Die einzelnen Untertests wurden deskriptiv analysiert und die Messwerte der einzelnen Aufgaben für den jeweiligen Probanden in Tabelle 5.2 dargestellt. Wenn eine Aufgabe aufgrund der eingeschränkten Funktionalität der Hand nicht ausgeführt werden konnte, so kam es nach drei Minuten (180 sec.) zum Abbruch der Aufgabe (Taylor et al. 1973, Gordon et al. 2011).

Tabelle 5.2: Darstellung der einzelnen Messzeiten der Aufgaben des Jebesen-Tests

VP-Nr.	betroffene Seite								nicht-betroffene Seite								Vielfaches V
	1	2	3	4	5	6	7	Σ	1	2	3	4	5	6	7	Σ	
1	93	54	54	66	52	180	180	679	20	14	32	16	12	8	14	116	5,85
2	51,8	31,8	25,8	23,8	14	5,3	5,9	158,4	14,4	4,9	7,2	7,8	4,4	3,7	3,4	45,8	3,46
4	40,5	24,3	27,9	34,9	89,3	21,4	46	284,3	30,7	5,7	7,2	9,7	7,6	5,6	7,6	74,1	3,84
5	180	180	180	180	180	180	180	1260	14	6,5	7,8	7,7	4,5	3,2	3,5	47,2	26,69
6	54,8	29,8	180	17,1	54,8	42,6	17,3	396,4	39,9	7,4	7	8,3	8,5	4,8	4,5	80,4	4,93
7	52,5	17,8	180	18	180	180	180	808,3	18,7	5	5,8	6,2	5,9	3	3,5	48,1	16,8
8	180	15,6	94	61	23,8	42,8	180	597,2	36,7	4,7	6,6	8,1	8,4	4,1	5,2	73,8	8,09
9	34,28	6,5	10,6	9,8	8,2	4,2	3,9	77,48	16,5	2,9	5,9	5,6	4,7	2,9	3	41,5	1,87
10	93,9	21,2	180	16,9	34,5	11	21,9	379,4	24,2	3,9	6,7	8,3	3,8	2,4	2,6	51,9	7,31
11	14,4	14,2	18,1	14	11,2	6,3	15,8	94	12,8	3,9	7	8,5	5,8	3,1	4,5	45,6	2,06
12	67,1	16	18,8	13,1	30,6	10,3	9,4	165,3	29,2	4,5	7,6	6,9	6,4	4,8	4,8	64,2	2,57
13	180	39	180	180	180	180	180	1119	20	5	10	10	19	4	5	73	15,33
14	180	16	180	39	180	180	180	955	18	4,7	6,1	10	4,9	3,4	3,7	50,8	18,8
15	15,9	12,9	25,5	26,1	21,3	11,9	8,8	122,4	11,5	3,9	6,1	7	5,6	2,9	3,1	40,1	3,05
16	91	20,7	31,3	13,8	15,3	7,5	10	189,6	29	4,4	7,1	7,9	6,3	4	3,8	62,5	3,03
17	40	7,3	22,4	8,7	25	6,1	7,3	116,8	16,1	3,7	6,44	7	8,4	3,7	3,3	48,64	2,4
18*	180	12,2	180	180	180	180	180	1092,2	-	3,1	-	-	-	-	-	-	-
MW*	91,13	30,55	93,44	53,07	75,29	73,49	82,72	462,66	21,98	5,32	8,53	8,44	7,26	3,98	4,72	60,23	7,88

Anmerkungen: Messzeiten dargestellt in Sekunden. VP-Nr.: Versuchspersonennummer; 1 – 7: Aufgaben des Jebesen Test, Aufgaben, bei denen die Personen über 180 sec. benötigt haben, sind als „180“ und fett dargestellt; Σ: Gesamtzeit, die für alle Aufgaben benötigt wurde; MW*: Mittelwert auf der betroffenen Seite für 17, auf der gesunden Seite für 16 Probanden.

Fünf Probanden (VP-Nr. 05, 07, 13, 14 und 18) konnten mehr als 50% der Aufgaben mit der betroffenen Extremität nicht ausführen. Weiterhin wurde bei VP-Nr. 18 bei Testung der nicht-dominanten Seite, welche gleichzeitig die betroffene Seite war, festgestellt, dass dieser außer einer Aufgabe („Karten drehen“) keine weiteren ausführen konnte. Bei ihm wurde auf die Erhebung der Messwerte für die dominante, nicht betroffene Seite verzichtet. Somit konnte kein Vielfaches V gebildet werden. Daher wurden die Werte von VP-Nr. 18 nur für die Auswertung der Einzeltest auf der betroffenen Seite genutzt. Zwei Probanden konnten eine (VP-Nr. 6 und 10) bzw. zwei Aufgaben (VP-Nr. 1 und 8) nicht ausführen, acht Probanden war die Durchführung aller Teile des Jebsen-Tests möglich (VP-Nr. 2, 4, 9, 11, 12, 15, 16 und 17).

5.1.4.1 Deskriptive Analyse

Der Mittelwert der Gesamtzeit des JTHF betrug unter Berücksichtigung von 16 Probanden für die betroffene Seite $M(16) = 462,66$ Sekunden ($Md = 331,85$, $SD = 392,57$, Range: 77,48 – 1260). Der Mittelwert für 16 Probanden betrug auf der gesunden Seite $M(16) = 60,23$ Sekunden ($Md = 51,35$, $SD = 19,77$, Range: 40,1 – 116). Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung war für beide Seiten signifikant (gesunde Seite: $D(16) = .84$, $p = .008$; betroffene Seite: $D(16) = .86$, $p = .021$) und somit waren die Werte der Stichprobe nicht normalverteilt. Betrachtet man nun das Vielfache V der Zeit, so waren die Probanden auf der betroffenen Seite im Mittel um ein 7,88-faches langsamer als auf der gesunden Seite ($M(16) = 7,88$, $Md = 4,38$, $SD = 7,45$, Range: 1,87 – 26,69). Die Variable war nicht normalverteilt, der Shapiro-Wilk-Test war signifikant ($D(16) = .002$, $p = .002$). Die Verteilung des Vielfachen V findet sich in Abbildung 9.4 im Anhang.

Betrachtet man nur die zwölf Probanden, die wenigstens 50% aller Aufgaben ausführen konnten, so brauchten diese für die Aufgaben auf der betroffenen Seite im Mittel $M(12) = 271,69$ Sekunden ($Md = 177,45$, $SD = 201,28$, Range: 77,48 – 679), mit der gesunden Hand im Mittel $M(12) = 62,05$ Sekunden ($Md = 57,2$, $SD = 21,86$, Range: 40,1 – 116). Das Vielfache V betrug im Mittel $V(12) = 4,04$ ($Md = 3,26$, $SD = 2,07$, Range: 1,87 – 8,09). Somit war diese Probandenuntergruppe im Mittel viermal langsamer mit ihrer betroffenen Hand im Vergleich zur gesunden Seite. Die Werte der Variablen für die gesunde Seite ($D(12) = .864$, $p = .054$) und das Vielfache V ($D(12) = .88$, $p = .081$) waren normalverteilt, die Werte für die betroffene Seite ($D(12) = .85$, $p = .037$) jedoch nicht.

5.1.4.2 Ergebnisse der einzelnen Aufgaben

Die erste Aufgabe des Jebesen-Tests bestand darin, einen Satz zu schreiben. Nur zwölf Probanden konnten diese Aufgabe in weniger als drei Minuten ausführen. Diese benötigten im Mittel mit der replantierten Hand $M(12) = 54,1$ Sekunden ($Md = 52,15$, $SD = 27,71$, Range: 14,40 – 93,90, keine Normalverteilung: $D(12) = .92$, $p = .28$). Alle 17 Probanden benötigten mit der replantierten Hand im Mittel $M(17) = 91,13$ Sekunden ($Md = 67,1$, $SD = 63,44$, Range: 14,4 – 180, keine Normalverteilung: $D(17) = .83$, $p = .005$). Sechzehn Probanden benötigten mit ihrer gesunden Seite $M(16) = 21,98$ Sekunden ($Md = 19,35$, $SD = 8,7$, Range: 11,5 – 39,9, Normalverteilung: $D(16) = .91$, $p = .11$).

Bei der zweiten Aufgabe mussten 5 Karten nacheinander umgedreht werden. Diese Aufgabe konnte nur einer der 17 Probanden nicht ausführen. Diese 16 Probanden benötigten im Mittel $M(16) = 21,2$ Sekunden ($Md = 16,9$, $SD = 12,37$, Range: 6,5 – 54, keine Normalverteilung: $D(16) = 0.88$, $p = .043$), alle 17 Probanden benötigten dafür $M(17) = 30,55$ Sekunden ($Md = 17,8$, $SD = 40,33$, Range: 6,5 – 180, keine Normalverteilung: $D(17) = .52$, $p < .001$) mit der replantierten Seite. Auf der gesunden Seite benötigten die 16 Probanden nur $M(16) = 5,32$ ($Md = 4,7$, $SD = 2,56$, Range: 2,9 – 14, keine Normalverteilung: $D(16) = .66$, $p < .001$).

Als dritte Aufgabe wurden kleine Gegenstände in einer Dose platziert. Sieben Probanden konnten diese Aufgabe nicht ausführen. Die verbliebenen zehn Probanden benötigten mit der replantierten Hand im Mittel $M(10) = 32,84$ Sekunden ($Md = 25,65$, $SD = 24,35$, Range: 10,6 – 94, keine Normalverteilung: $D(10) = .74$, $p = .003$), alle 17 Probanden im Mittel $M(17) = 93,44$ Sekunden ($Md = 54$, $SD = 76,86$, Range: 10,6 – 180, keine Normalverteilung: $D(17) = .73$, $p < .001$). Mit ihrer nicht-betroffenen Seite benötigten 16 Probanden $M(16) = 8,53$ Sekunden ($Md = 7$, $SD = 6,34$, Range: 5,8 – 32, keine Normalverteilung: $D(16) = .40$, $p < .001$).

Bei der vierten Aufgabe musste das Essen mit einem Löffel nachgeahmt werden, was nur von 14 Personen ausgeführt werden konnte. Diese benötigten im Durchschnitt $M(14) = 25,87$ Sekunden ($Md = 17,55$, $SD = 18,24$, Range: 8,7 – 66, keine Normalverteilung: $D(14) = .81$, $p = .007$) zum Ausführen der Aufgabe, alle 17 Probanden im Gegensatz dazu $M(17) = 53,07$ Sekunden ($Md = 23,8$, $SD = 62,76$, Range: 8,7 – 180, keine Normalverteilung: $D(17) = .67$, $p < .001$). Mit ihrer gesunden

Seite benötigten sie $M(16) = 8,44$ Sekunden ($Md = 8$, $SD = 2,38$, Range: 5,6 – 16, keine Normalverteilung: $D(16) = .78$, $p = .001$).

Die fünfte Aufgabe bestand darin, fünf runde Spielsteine übereinander zu stapeln. Zwölf Probanden konnten dies durchführen in $M(12) = 31,67$ Sekunden ($Md = 24,2$, $SD = 23,44$, Range: 8,2 – 89,3, keine Normalverteilung: $D(12) = 0.85$, $p = .039$). Alle Probanden benötigten mit ihrer replantierten Seite im Durchschnitt in $M(17) = 75,29$ Sekunden ($Md = 34,5$, $SD = 72,33$, Range: 8,2 – 180, Normalverteilung: $D(17) = .75$, $p < .001$), auf der gesunden Seite $M(16) = 7,26$ Sekunden ($Md = 6,1$, $SD = 3,77$, Range: 3,8 – 19, keine Normalverteilung: $D(16) = .75$, $p = .001$).

Die sechste Aufgabe, das Anheben von leichten großen Gegenständen, konnte von elf Probanden bewältigt werden. Diese benötigten im Durchschnitt dafür $M(11) = 15,4$ Sekunden ($Md = 10,3$, $SD = 14,29$, Range: 4,2 – 42,8, keine Normalverteilung: $D(11) = .73$, $p = .001$). Alle Versuchspersonen benötigten Mittel $M(17) = 73,49$ Sekunden ($Md = 21,4$, $SD = 81,86$, Range: 4,2 – 180, keine Normalverteilung: $D(17) = .70$, $p < .001$). Mit ihrer gesunden Hand benötigten 16 Probanden lediglich $M(16) = 3,98$ Sekunden ($Md = 3,7$, $SD = 1,36$, Range: 2,4 – 8, keine Normalverteilung: $D(16) = .83$, $p = .007$).

Als letztes wurden große schwere Gegenstände angehoben, was sieben Probanden nicht schafften. Die restlichen zehn Testpersonen brauchten dafür im Mittel $M(10) = 14,63$ Sekunden ($Md = 9,7$, $SD = 12,35$, Range: 3,9 – 46, keine Normalverteilung: $D(10) = 0.77$, $p = .006$). Dagegen benötigten alle Probanden im Durchschnitt $M(17) = 82,72$ Sekunden ($Md = 21,9$, $SD = 84,4$, Range: 3,9 – 180, keine Normalverteilung: $D(17) = .70$, $p < .001$), auf der gesunden Seite $M(16) = 4,72$ Sekunden ($Md = 3,75$, $SD = 2,75$, Range: 2,6 – 14, keine Normalverteilung: $D(16) = .64$, $p < .001$).

5.1.4.3 Interferenzstatistische Analyse

Um zu testen, ob die Messzeiten, die für die betroffene Seite ermittelt wurden, signifikant von den Zeiten der gesunden Seite abwichen, wurde der Vorzeichen-Test für gepaarte Stichproben berechnet. Dieser wurde genutzt, da der Median bei diesen Variablen aufgrund des Abbruchkriteriums „180“ nicht sinnvoll angegeben werden konnte. Der Test war signifikant ($p < .001$), sodass sich bestätigen ließ, dass die Probanden auf der betroffenen Seite signifikant mehr Zeit benötigten als auf der nicht-betroffenen Seite.

5.1.5 Zusammenfassung der motorischen und funktionellen Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde ein Gesamtwert aus den ermittelten motorischen und funktionellen Ergebnissen gebildet werden, um die Patienten in ihrer Gesamtheit besser einschätzen zu können. Es wurde ein Mittelwert gebildet, bei dem alle vier Tests als gleichwertig eingestuft wurden. Dieser wurde „Funktionelles Outcome nach Makroreplantation“ (= FOM) genannt. Vorteil dieses Gesamtwertes ist, dass nicht nur objektive Werte zur Bewertung der Funktionalität betrachtet werden, sondern auch die für die Patienten mehr oder weniger bedeutenden Einschränkungen, die mittels des subjektiven Fragebogens gewichtet werden konnten (Bueno und Neumeister 2003). Es wurden die prozentualen Werte von betroffener zu gesunder Seite von Bewegungsumfang (= mittleres Ratio) und Handkraft berechnet, wie dies auch in der Chen-Klassifikation und Tamai-Skala erfolgte (Chen et al. 1981, Tamai 1982). Dabei stellten „0“ eine maximale Einschränkung (keinerlei Funktion) dar und „100“ die gleiche Funktion wie auf der nicht-betroffenen Seite. Der DASH-Fragebogen hat eine Spannweite von 0 – 100, wobei „0“ für keine Einschränkung und „100“ für die maximalste Einschränkung steht. Der DASH-Score für den jeweiligen Probanden wurde so transformiert ($100 - \text{Wert}$), dass als neuer Wert (DASH_transf) ebenfalls ein Ergebnis von 0 bis 100 möglich war, wobei jedoch nun „0“ für die maximalste Einschränkung und „100“ für keine Einschränkung der oberen Extremität steht. Beim Jebsen-Test wurde das Vielfache V als Wert für den FOM genutzt. War der Wert „1“, so benötigte der Proband mit der betroffenen Hand genauso lange wie mit der gesunden Hand. War der Wert größer als 1, so wurde mit der betroffenen Hand länger für das Ausführen der sieben Aufgaben des JTHF gebraucht. Für die Bildung des FOM wurde der Kehrwert des Vielfachen V gebildet (V_{transf}) und anschließend mit „100“ multipliziert. Dies stellt somit den Quotienten der Gesamtzeit der gesunden Seite durch die der betroffenen Seite dar. Benötigte der Proband auf der betroffenen Seite genauso lange wie auf der gesunden Seite, so war der Wert 100, gleichbedeutend mit keiner Einschränkung. Benötigte der Proband auf der betroffenen Seite länger, so war der Wert kleiner als 100. Aus diesen vier Werten (mittleres Ratio, Handkraft Ratio, DASH_transf, V_{transf}) wurde das arithmetische Mittel gebildet. Wurden für einen der Tests keine Messwerte erhoben, so wurde das arithmetische Mittel aus den verbliebenen Tests gebildet. Das Funktionelle Outcome nach Makroreplantation betrug im Mittel über die 17 Probanden $M(17) = 34,41$ ($Md = 40,15$, $SD = 15,05$, Range: 12,38 – 70,57, Normalverteilung: $D(17) = .92$, $p = .17$). Die Messwerte sind in Tabelle

5.3. dargestellt. Die Verteilung der Werte findet sich im Boxplot im Anhang (Abbildung 9.5). In der Tabelle sind nachfolgend auch die Werte des durchschnittlichen Schmerzmaßes dargestellt, auf das in Kapitel 5.2.2 näher eingegangen wird.

Tabelle 5.3: Zusammenfassende Darstellung aller Messwerte der Verhaltensdaten

VP-Nr.	Motorik		Funktionalität				FOM	DSM	Zeit
	mittleres ROM	Handkraft	DASH - Score	DASH _transf	Vielfaches V	V_transf			
1	4,45	14,65	86,67	13,33	5,85	17,08	12,38	8,33	39
2	52,75	28,96	41,67	58,33	3,46	28,91	42,24	4	35
4	37,08	2,46	69,17	30,83	3,84	26,06	24,11	3,67	169
5	1,73	0	32,5	67,50	26,69	3,75	18,24	3,33	51
6	55,88	2,75	18,33	81,67	4,93	20,28	40,15	3,67	149
7	35,66	0	69,17	30,83	16,8	5,95	18,11	9	42
8	64,85	0	54,17	45,83	8,09	12,36	30,76	9,67	27
9	68,68	61,7	1,67	98,33	1,87	53,56	70,57	0	162
10	58,57	9,85	65,83	34,17	7,31	13,68	29,07	0	4
11	34,8	4,65	24,17	75,83	2,06	48,51	40,95	3,67	118
12	59,63	16,03	23,33	76,67	2,57	38,84	47,79	0	67
13	1,79	1,32	44,17	55,83	15,33	6,52	16,36	x	173
14	22,56	x	65	35,00	18,8	5,32	20,96	1,67	71
15	50,01	1,09	14,17	85,83	3,05	32,76	42,42	2	106
16	57,52	23,59	42,5	57,50	3,03	32,96	42,89	6	50
17	64,89	28,95	49,17	50,83	2,4	41,64	46,58	3,67	75
18	60,15	0	35,83	64,17	x	x	41,44	5,33	172
MW	43,0	12,25	43,38	56,62	7,88	24,26	34,41	4	89

Anmerkungen: VP-Nr.: Versuchspersonennummer. DASH_transf/V_transf: transformierte Werte des DASH bzw. Jebsen-Test (s. 5.1.5); FOM: Funktionelles Outcome nach Makroreplantation; DSM: durchschnittliches Schmerzmaß; Zeit: vergangene Monate nach Replantation; x: es konnten keine Messwerte ermittelt werden. Mittleres Ratio und Handkraft sind als Verhältnis der betroffenen zur gesunden Seite dargestellt.

Des Weiteren wurde untersucht, inwiefern die Werte der vier verschiedenen Tests untereinander sowie mit dem Gesamtscore FOM korrelieren. Dazu wurde die Pearson-Korrelation für die Werte des DASH und die Spearman-Korrelation für die Werte der anderen Tests, die nicht normalverteilt waren, genutzt. Die Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 5.4 dargestellt. Das Gesamtmaß FOM hat mit jedem der vier Tests eine

starke Korrelation, die immer signifikant waren. Daher stellt es ein gutes Maß für die Bewertung der Funktionalität nach Makroreplantation dar.

Die Testergebnisse der verschiedenen Funktions- und Motoriktests weisen nicht alle einen signifikanten Zusammenhang untereinander auf. Es zeigte sich aber, dass das Vielfache V des Jebsen-Tests mit den weiteren drei Tests für Funktionalität und Motorik signifikant korrelierte. Mit dem mittlerem Bewegungsumfang und der Handkraft gibt es eine starke negative Korrelation ($r_s = -.60$ bzw. $r_s = -.74$), d.h. je eingeschränkter die Probanden in ihrem Bewegungsumfang und der Muskelkraft waren, umso länger benötigten sie im Jebsen-Test. Auch korrelierte der Jebsen-Test mit dem DASH ($r_s = .52$) und somit gibt es einen moderaten Zusammenhang zwischen der subjektiv wahrgenommene Funktionalität mit dem objektiven Maß für Funktionalität.

Tabelle 5.4: Korrelationen zwischen den einzelnen Funktionstests und dem Gesamtmaß

Korrelationen	Funktionelles Outcome	Mittleres Ratio	Handkraft	Vielfaches V	DASH
Funktionelles Outcome	-	$r_s = .77$ $p < .001$ N = 17	$r_s = .57$ $p = .021$ N = 16	$r_s = -.84$ $p < .001$ N = 16	$r_p = -.76$ $p < .001$ N = 17
Mittleres Ratio	$r_s = .77$ $p < .001$ N = 17	-	$r_s = .38$ $p = .15$ N = 16	$r_s = -.60$ $p = .013$ N = 16	$r_s = -.28$ $p = .28$ N = 17
Handkraft	$r_s = .57$ $p = .021$ N = 16	$r_s = .38$ $p = .15$ N = 16	-	$r_s = -.74$ $p = .002$ N = 15	$r_s = -.17$ $p = .54$ N = 16
Vielfaches V	$r_s = -.84$ $p < .001$ N = 16	$r_s = -.60$ $p = .013$ N = 16	$r_s = -.74$ $p = .002$ N = 15	-	$r_s = .52$ $p = .04$ N = 16
DASH	$r_p = -.76$ $p < .001$ N = 17	$r_s = -.28$ $p = .28$ N = 17	$r_s = -.17$ $p = .54$ N = 16	$r_s = .52$ $p = .04$ N = 16	-

Anmerkungen: Vielfaches V: Vielfaches V des Jebsen-Tests; r_s : Korrelationskoeffizient nach Spearman; r_p : Korrelationskoeffizient nach Pearson; p: Signifikanzniveau (zweiseitig getestet), signifikante Korrelation grau unterlegt; N: Anzahl der Stichprobe für jeweilige Korrelation.

5.2 Schmerz infolge von Makroreplantation

5.2.1 Deskriptive Analyse der einzelnen Parameter des DSF

Hypothese 2: Die Patienten leiden infolge der Makroreplantation nicht nur unmittelbar nach dem Unfallgeschehen, sondern auch im weiteren Verlauf an Schmerzen der betroffenen oberen Extremität.

Die einzelnen Parameter zur Berechnung der von Korff Graduierung wurden deskriptiv analysiert. Die Verteilungsparameter sind in Tabelle 5.5 dargestellt. Die Bewertung der einzelnen Parameter erfolgte mittels NRS von 0 – 10. Von den 17 Probanden lehnte eine Person die Ausfüllung des Fragebogens ab (VP-Nr. 13). Von den für die Analyse verbliebenen 16 Probanden beantworteten im Weiteren drei von Ihnen nicht alle Fragen des DSF, sodass der Schweregrad nur für 13 Probanden berechnet werden konnte.

Tabelle 5.5: Verteilungsparameter der einzelnen Variablen des Schweregrades nach v.Korff

	MW	Md	SD	Min	Max	NV	Anzahl (in %)
Momentane Schmerzstärke	3,13	2,5	3,26	0	10	N	16 (94,1%)
Durchschnittl. Schmerzstärke (4 Wo.)	3,63	3	2,87	0	9	J	16 (94,1%)
Größte Schmerzstärke (4 Wo.)	5,25	5,5	3,51	0	10	J	16 (94,1%)
Anzahl Schmerztage (3 Mo.)	9,31	0	24,79	0	90	N	13 (76,5%)
Charakteristische Schmerzintensität	1,13	1	0,72	0	2	N	16 (94,1%)
Disability - Score	0,67	0	1,11	0	3	N	15 (88,2%)
Schweregrad	1,15	1	1,11	0	4	N	13 (76,5%)

Anmerkungen: MW: Mittelwert; Md: Median; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; Wo.: Wochen; Mo.: Monate; NV: Normalverteilung, wurde getestet mittels Shapiro-Wilk-Test, N: keine NV, J: NV; Anzahl: Anzahl der Probanden in Analyse.

Die aktuelle Schmerzstärke betrug im Mittel $M(16) = 3,13$ ($Md = 2,5$, $SD = 2,87$, Range: 0 – 10). Die Variable ist nicht als normalverteilt anzunehmen, da der Shapiro-Wilk-Test signifikant war ($D(16) = 0,86$, $p = .02$). Befragte man die Probanden zur durchschnittlichen Schmerzstärke im Verlauf der vorausgegangenen vier Wochen, so verspürten sie durchschnittlich Schmerzen der Stärke $M(17) = 3,63$ ($Md = 3$, $SD = 2,87$,

Range: 0 – 9). Von den 16 Probanden hatten drei in den letzten vier Wochen keine Schmerzen, während zwei unter sehr starken Schmerzen litten (9 von 10 auf der NRS). Die Werte der Variable sind als normalverteilt anzunehmen, da der Shapiro-Wilk-Test nicht signifikant war ($D(16) = .92$, $p = .14$). Die größte Schmerzstärke in den letzten vier Wochen lag im Mittel bei $M(16) = 5,25$ ($Md = 5,5$, $SD = 3,51$, Range: 0 – 10). Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung war nicht signifikant, daher sind die Werte als normalverteilt anzunehmen ($D(16) = .92$, $p = .16$).

Die charakteristische Schmerzintensität nach von Korff lag im Durchschnitt bei $M(16) = 1,13$ ($Md = 1,0$, $SD = 0,72$, Range: 0 – 2), wobei „0“ keine Schmerzen, „1“ geringe Schmerzen und „2“ hohe Schmerzen widerspiegeln. Der Disability-Score lag bei $M(15) = 0,67$ ($Md = 0$, $SD = 1,11$, Range: 0 – 3). Die Werte der beiden Variablen waren nicht normalverteilt, da der Shapiro-Wilk-Test signifikant war ($D(16) = .81$, $p = .004$ bzw. $D(15) = .65$, $p < .001$).

Nur dreizehn Probanden machten Angaben zur Anzahl der Tage, an denen sie in den letzten drei Monaten Schmerzen verspürten und dadurch nicht ihren üblichen Aktivitäten nachgehen konnten. Durchschnittlich traten bei ihnen an $M(13) = 9,31$ Tagen ($Md = 0$, $SD = 24,79$, Range: 0 – 90) Schmerzen auf. Die Werte waren nicht normalverteilt ($D(13) = .44$, $p < .001$). Daher konnte der Schweregrad nach von Korff auch nur für diese Probanden bestimmt werden. Durchschnittlich betrug der Schweregrad der chronischen Schmerzerkrankung bei den Probanden $M(13) = 1,15$ ($Md = 1,0$, $SD = 1,14$, Range: 0 – 4). Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung war signifikant ($D(14) = .73$, $p = .001$) und somit entsprach die Verteilung der Werte des Schweregrades nach von Korff nicht der Normalverteilung.

Ebenso wurde die prozentuale Verteilung der Schweregrade nach v.Korff von dreizehn Probanden in der untersuchten Stichprobe betrachtet (s. Tabelle 5.6). Gemäß ihrer Angaben gehörten 23,1% der Probanden Schweregrad 0 an, litten also nicht unter Schmerzen. Die Mehrzahl der getesteten Probanden konnte Schweregrad 1 zugeordnet werden ($N = 61,5\%$). Keiner der Probanden konnte Schweregrad 2 zugeteilt werden, jedoch aber je ein Proband zu Schweregrad 3 und 4 (je 7,7%). Somit gehört die Mehrheit der Probanden Schweregrad 1 und 0 an und erlebte sowohl die Intensität ihrer Schmerzen als auch die dadurch entstandenen Beeinträchtigungen als gering oder gar nicht vorhanden.

In Frage 13 des DSF wurde nach der Schmerzursache gefragt und 14 Probanden (78,9%) machten dazu Angaben. Von diesen antworteten 92,9 %, dass sie den Unfall als Grund ihrer Beschwerden ansehen. Lediglich ein Proband (7,1%) gab körperliche Belastung als Hauptursache für seine Schmerzen an.

Tabelle 5.6: Verteilung des Schweregrades nach von Korff

Schweregrad	Bedeutung	Anzahl	Prozentual
0	keine Schmerzen	3	23,1
1	geringe Schmerzintensität und geringe Beeinträchtigung	8	61,5
2	hohe Schmerzintensität und geringe schmerzbedingte Beeinträchtigung	0	0,0
3	hohe schmerzbedingte Beeinträchtigung, mäßig limitierend	1	7,7
4	hohe schmerzbedingte Beeinträchtigung, stark limitierend	1	7,7

Anmerkung: Prozentuale Verteilung bezogen auf 13 Probanden.

5.2.2 Interferenzstatistische Analyse

Um zu testen, ob die Probanden infolge der Makroreplantation Schmerzen auf der jeweils betroffenen Seite erlitten, wurde ein durchschnittliches Schmerzmaß (DSM) als Mittelwert aus der durchschnittlichen und der stärksten Schmerzstärke in den letzten vier Wochen sowie der aktuellen Schmerzstärke gebildet. Dieser Mittelwert konnte für 16 Probanden der Stichprobe ermittelt werden und finden sich in Tabelle 5.3 in Kapitel 5.1.5. Die mittlere Werte des DSM betrug $M(16) = 4$ ($M_d = 3,67$, $SD = 3,06$, Range: 0 – 9,67) und die Werte waren nach dem Shapiro-Wilk Test normalverteilt ($D(16) = .92$, $p = .16$). Die Verteilung der Werte findet sich im Boxplot im Anhang (Abbildung 9.6). Zur Überprüfung der Hypothese wurde ein Einstichproben-t-Test gegen den Testwert 0, gleichbedeutend mit keinen Schmerzen, gerechnet. Dieser war signifikant ($t(16) = 5,24$, $p(\text{zweiseitig}) < .001$, $r = .80$), sodass das durchschnittliche Schmerzmaß signifikant größer als null war. Damit wurde gezeigt, dass die Probanden auf der betroffenen Extremität Schmerzen infolge der Replantation erlitten.

5.3 Kortikale Reorganisation

Hypothese 3: Nach Makroreplantation der oberen Extremität erfolgt eine funktionelle Reorganisation im primären motorischen Kortex kontralateral zur replantierten Extremität.

Zur Überprüfung der Hypothese wurde das Prinzip des Serial Gatekeeping angewendet, wie in Abschnitt 4.8. beschrieben. Dafür soll nun als erstes die Festlegung der Testabfolge dargestellt werden. Bei Patienten mit Makroreplantation kam es initial zu einer Amputationsverletzung. Aus zahlreichen Amputationsstudien ist bekannt, dass es durch die Deafferenzierung bereits nach wenigen Minuten zu kortikalen Veränderungen kommt (Birbaumer et al. 1997, Weiss et al. 2000, Weiss et al. 2004, Bjorkman et al. 2009). Es wurde gezeigt, dass es zur Invasion des Mundareals in das Repräsentationsareals der deafferenzierten Hand kommt. Durch den fehlenden Input werden im deafferenzierten Areal Kapazitäten frei, die eine Ausbreitung von benachbarten Arealen in dieses ermöglicht. Der Zustand bei Replantierten kann solange mit dem von Amputierten verglichen werden, bis die aufgrund der Replantation mögliche Reinnervation voranschreitet. Somit sollte als primärer Endpunkt des Serial Gatekeepings nachgewiesen werden, ob es infolge der Deafferenzierung zu einer kortikalen Reorganisation des Mundareals im M1 kontralateral zur betroffenen Seite kommt. Da zahlreiche Amputationsstudien darauf hindeuteten, dass es zu einer Ausbreitung des Mundareals in das deafferenzierte Areal kommt, ist zu erwarten dass es auch im Handareal zu Veränderungen kommen muss. Vorteil bei Untersuchungen an Replantierten ist, dass das deafferenzierte Handareal direkt untersucht werden kann. Somit können Untersuchungen an Replantierten auch einen Hinweis darüber geben, ob die Reinnervation geglückt ist und ob es zu Reorganisation im Handareal kommt. Somit wurde als sekundärer Endpunkt des Serial Gatekeepings festgelegt, dass es kortikale Reorganisation im Handareal der betroffenen Hemisphäre gab. Als Maß für die kortikale Reorganisation wurde der Lateralitätsindex genutzt (Bjoerkman et al. 2007a, Bjoerkman et al. 2007b). Dazu wurde die Anzahl der aktivierten Voxel benötigt (Vgl. 4.7.5). Von elf Probanden, die mittels fMRT untersucht wurden, konnten die Daten von neun Probanden für die Analyse genutzt werden. Bei VP-Nr.1 konnten keine Aktivierungen in den Motorkortices auf einem signifikanten Niveau ($p < .05$) ermittelt werden. VP-Nr. 5 erlitt einen Plexusausriss ohne nachfolgende Reinnervation und wurde daher nicht mit in

die weitere Analyse eingeschlossen. Für die verbliebenen neun Probanden wurden die zwei Kontraste „Hand“ und „Mund“ betrachtet (s. Abschnitt 4.7.3). Es wurden die im motorischen Kortex aktivierten Areale detektiert und die Anzahl der aktivierten Voxel bestimmt. Um die Ergebnisse interindividuell vergleichen zu können, wurde das Signifikanzniveau für jede einzelne Person jeweils so bestimmt, dass pro Bedingung auf der weniger aktivierten Hemisphäre ein Areal von 1 – 100 Voxel aktiviert war. Auf dem gleichen Signifikanzniveau wurde dann die Voxelanzahl auf der stärker aktivierten Seite bestimmt. Aus den Werten wurde der Lateralitätsindex als Maß für hemisphärische Dominanz gebildet, wie in Kapitel 4.7.5 bereits erläutert wurde. Weiterhin wurde die Differenz der aktivierten Voxel auf der kontralateralen und ipsilateralen Hemisphäre zur betroffenen Seite für die Hand- und Mundbedingung bestimmt. Die Werte sind in Tabelle 5.7 dargestellt.

Tabelle 5.7: Darstellung der Voxelgrößen für Kontrast „Hand“ und „Mund“.

VP-Nr.	bS	Hand					Mund				
		bH	gH	VGD	p	LI	bH	gH	VGD	p	LI
1	L	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2	L	1707	84	1623	$5 \cdot 10^{-5}$	0,91	106	30	76	10^{-10}	0,56
4	R	94	1005	-911	$5 \cdot 10^{-7}$	-0,83	396	76	320	10^{-13}	0,68
5	L	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
6	R	11	1650	-1639	0,002	-0,99	130	19	111	10^{-11}	0,75
7	L	2499	3	2496	10^{-4}	1	136	64	72	$5 \cdot 10^{-7}$	0,36
8	R	2841	44	2797	10^{-6}	0,97	306	18	288	10^{-7}	0,89
9	R	56	757	-701	10^{-10}	-0,86	62	244	-182	10^{-20}	-0,6
10	L	250	3	247	10^{-4}	0,98	211	98	113	$3,5 \cdot 10^{-8}$	0,37
11	L	658	67	591	$5 \cdot 10^{-9}$	0,82	333	175	158	$3 \cdot 10^{-19}$	0,31
12	L	1365	84	1281	$1,5 \cdot 10^{-9}$	0,88	3870	96	3774	$2 \cdot 10^{-14}$	0,95
		bH	gH	VGD	LI		bH	gH	VGD	LI	
MW		1053,4	410,8	642,7	0,32		616,7	91,1	525,6	0,47	

Anmerkungen: VP-Nr.: Versuchspersonennummer; bS: betroffene Seite, L: links; R: rechts; bHemi/ gHemi: die Werte stellen die Anzahl der aktivierten Voxel dar, bHemi: in der betroffenen Hemisphäre, gHemi: in der nicht-betroffenen Hemisphäre; p: jeweiliges Signifikanzniveau; VGD: Voxelgrößendifferenz zwischen Voxelanzahl von betroffener und nicht-betroffener Hemisphäre; x: keine Messwerte erhoben; LI: Lateralitätsindex.

5.3.1 Deskriptive Analyse

Als erstes wurde der Kontrast „Mund“ betrachtet, d.h. es wurden die bei Mundbewegung aktivierten Voxel im Mundareal des Motorkortex dargestellt. Bei

Bewegungen des Mundes waren kontralateral zum replantierten Arm im motorischen Kortex im Mittel $M(9) = 616,67$ Voxel aktiviert ($Md = 211$, $SD = 1225,29$, Range: 62 – 3870, keine Normalverteilung: $D(9) = .48$, $p < .001$), im ipsilateralen Kortex $M(9) = 91,11$ Voxel ($Md = 76$, $SD = 75,6$, Range: 18 – 244, Normalverteilung: $D(9) = .88$, $p = .14$). Die Voxelgrößendifferenz betrug im Durchschnitt $M(9) = 525,56$ Voxel ($Md = 113$, $SD = 1226,62$, Range: -182 – 3774), die Werte waren nicht normalverteilt ($D(9) = .5$, $p < .001$). Bei Bewegungen des Mundes betrug der Lateralitätsindex im Durchschnitt $LI = 0,47$ ($Md = 0,56$, $SD = 0,46$, Range: -0,59 – 0,95), die Werte waren normalverteilt ($D(9) = .84$, $p = .064$). Der Boxplot zur Darstellung der Verteilung des Lateralitätsindex des Mundareals findet sich im Anhang (Abbildung 9.7).

Als zweites wurde der Kontrast „betroffener Arm“ gegen „nicht-betroffenen Arm“ geprüft. Für diese Bedingung waren im Motorkortex kontralateral zur betroffenen Extremität im Durchschnitt $M(9) = 1053,44$ Voxel ($Md = 658$, $SD = 1096,2$, Range: 11 – 2841, Normalverteilung: $D(9) = .87$, $p = .11$) aktiviert, im Motorkortex kontralateral zum gesunden Arm $M(9) = 410,78$ Voxel ($Md = 84$, $SD = 592,4$, Range: 3 – 1650, keine Normalverteilung: $D(9) = .74$, $p = .004$). Die Voxelgrößendifferenz betrug im Mittel $M(9) = 642,67$ Voxel ($Md = 591$, $SD = 1542,28$, Range: -1639 – 2797). Die Werte der Variablen waren laut dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt ($D(9) = .96$, $p = .8$). Der Lateralitätsindex betrug für die Bewegung der betroffenen Hand im Mittel $LI = 0,32$ ($Md = 0,88$, $SD = 0,91$, Range: -0,99 – 1). Der Boxplot zur Darstellung der Verteilung des Lateralitätsindex findet sich im Anhang (Abbildung 9.8). Die Werte der Variable des LI waren nicht normalverteilt ($D(9) = .68$, $p = .001$).

Abbildung 5.1 zeigt die kortikalen Aktivierungen von VP-Nr. 12 in Koronarebene (oberes Bild) und Transversalebene (unteres Bild) bei den Kontrasten „Hand“ (linkes Bild) und „Mund“ (rechtes Bild). Bei Faustschluss der linken replantierten Hand zeigt sich im linken Bild das aktivierte Areal in der rechten Hemisphäre im M1 (links im Bild). Im gleichen Bild ist in der linken Hemisphäre (rechts im Bild) die Aktivierung im Handareal bei Faustschluss der nicht-betroffenen rechten Hand dargestellt. Es zeigte sich, dass bei der gleichen Bewegung in der rechten Hemisphäre, kontralateral zur replantierten Seite, ein größeres Kortexareal aktiviert war. Im rechten Bild ist der Kontrast „Mund“ dargestellt. Bei Anspitzen des Mundes waren im Mundareal in der rechten Hemisphäre (links im Bild) mehr Voxel aktiviert als in der linken Hemisphäre. Diese Aktivierungsmuster bestätigen die Erwartungen aus der aktuellen Literatur und

gehen konform mit Hypothese 3. Ähnliche Aktivierungsmuster bei unterschiedlicher Anzahl aktivierter Voxel zeigten sich auch bei VP-Nr. 2, 7, 8, 10 und 11. Bei VP-Nr. 4 und 6 zeigten sich bei Handbewegungen ein größer aktiviertes Areal in der Hemisphäre ipsilateral der replantierten Seite, bei Mundbewegungen war die kontralaterale Hemisphäre in größerem Umfang aktiviert. Bei VP-Nr. 9 zeigte bei Mund- und Handbewegungen jeweils eine größere kortikale Aktivierung ipsilateral zur replantierten Extremität.

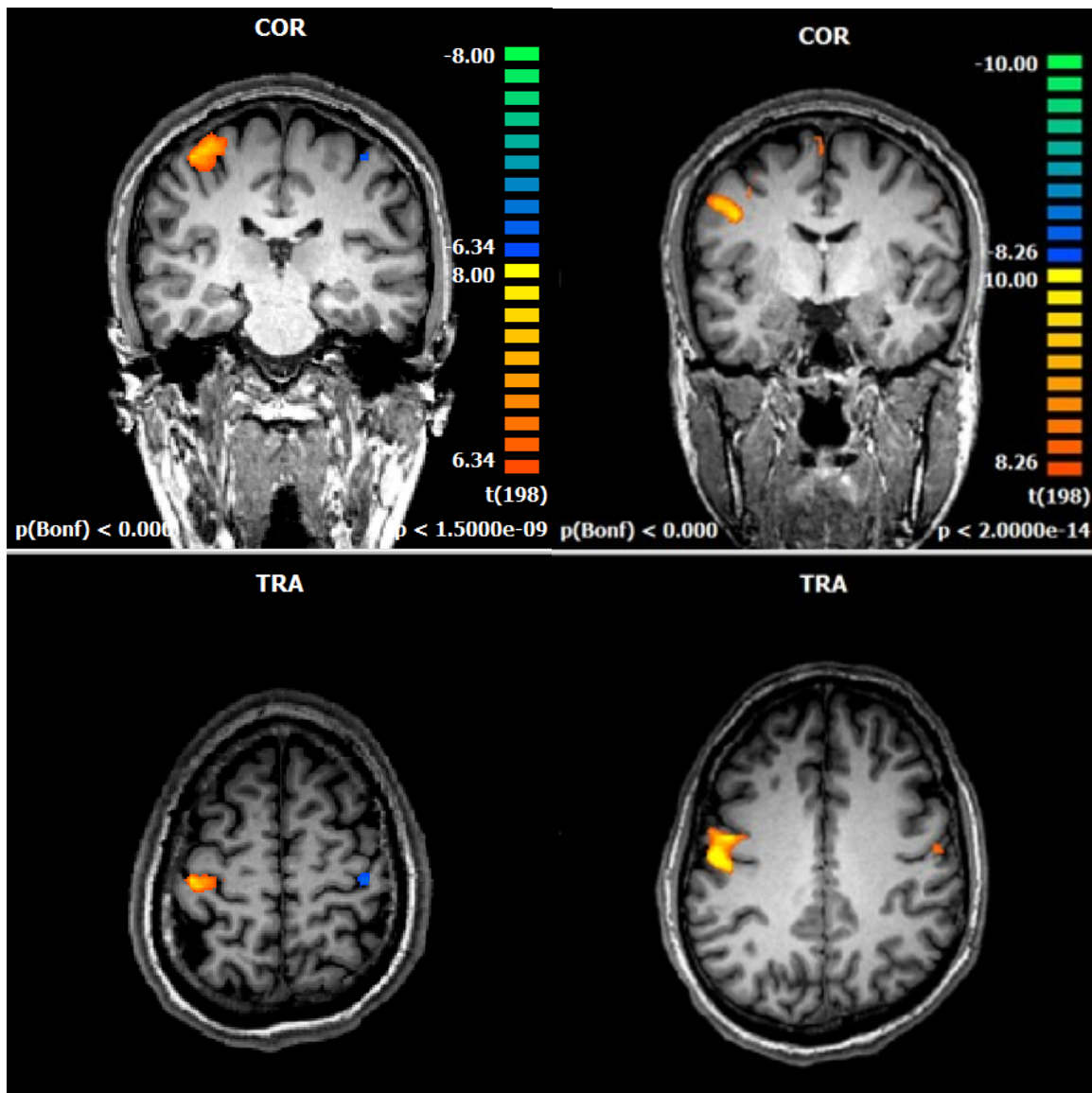


Abbildung 5.1: Darstellung der kortikalen Aktivierung bei Hand- (links oben und unten) und Mundbewegungen (rechts oben und unten) bei VP-Nr. 12.

Anmerkungen: Darstellung der kortikalen Aktivierung: oben Koronar-, unten Transversalebene. Darstellung erfolgte in radiologischer Konvention: rechte Hemisphäre ist links im Bild.

5.3.2 Interferenzstatistische Analyse

Es sollte getestet werden, ob es eine kortikale Reorganisation in der Hemisphäre kontralateral der replantierten Extremität gibt. Daher wurde mithilfe des Prinzips des Serial Gatekeepings auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = .05$ getestet, ob der Lateralitätsindex signifikant von 0 abweicht, d.h. ob es eine hemisphärische Dominanz gibt. Als primärer Endpunkt des Serial Gatekeepings wurden die aktivierten Voxel bei Mundbewegungen untersucht. Da die Werte der Variable des LI normalverteilt waren, wurde ein Einstichproben-t-Test gegen den Wert 0 gerechnet. Dieser war signifikant ($t(8) = 3,07$, $p = .015$, $r = .74$), d.h. dass bei Bewegungen des Mundes in der betroffenen Hemisphäre mehr Voxel aktiviert waren als auf der Gegenseite.

Als sekundärer Endpunkt wurde getestet, ob es eine hemisphärische Dominanz bei Bewegungen der Hände gibt. Es wurde der Wilcoxon-Rang-Vorzeichen-Test genutzt, es zeigte sich jedoch keine statistische Signifikanz ($p = .26$), sodass die Nullhypothese in diesem Fall nicht abgelehnt werden konnte.

5.3.3 Zusammenhang zwischen kortikaler Reorganisation und Funktionalität

Hypothese 4: *Je geringer das Ausmaß an kortikaler Reorganisation im motorischen Kortex kontralateral zur replantierten Extremität ist, umso besser ist deren Funktionalität.*

Zur Überprüfung dieser Hypothese konnte nur der Lateralitätsindex bei Mundbewegungen hinsichtlich eines Zusammenhanges mit dem Funktionellen Outcome nach Makroreplantation (FOM) geprüft werden, da sich nur im Mundareal kortikale Reorganisationsprozesse bestätigen ließen. Dabei stimmten die Werte die für das FOM in der fMRT-Gruppe ermittelt wurden, weitestgehend mit der gesamten Stichprobe überein (Vgl. Tabelle 9.5 im Anhang). Es wurde eine Korrelation nach Pearson berechnet, da die Werte beider Variablen normalverteilt waren. Die Korrelation war nicht signifikant ($r_p = - .56$, $p(\text{zweiseitig}) = .11$). Daher konnte die Hypothese nicht bestätigt werden. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation im Motorkortex und der Funktion der replantierten Extremität.

6 Diskussion

Ziel der Arbeit war es, einen Überblick über die funktionellen Ergebnisse nach Makroreplantation zu gewinnen. Die Ergebnisse der Arbeit zeigten, dass die Funktion der oberen Extremität nach Makroreplantation im Vergleich zur gesunden Seite bei allen 17 Probanden herabgesetzt ist. Es wurden Verminderungen im Bewegungsausmaß und der Handkraft nachgewiesen. Auch zeigte sich, dass die Testpersonen eine eingeschränkte objektive und subjektiv erlebte Funktionalität in Bezug auf verschiedene Tätigkeiten des alltäglichen Gebrauchs hatten. Die verminderte Funktionalität geht mit dem Erleben von Schmerzen einher. Es stellte sich heraus, dass bei 80% der Replantierten Schmerzen auftraten. Dabei zeigte sich bei den vorliegenden Probanden eine moderate negative Korrelation zwischen dem funktionellen Outcome und den Schmerzen. Das Alter zum Unfallzeitpunkt, die Amputationsart und die seit der Replantation vergangene Zeit standen in keinem Zusammenhang mit den funktionellen Ergebnissen. Auch im Hinblick auf die Amputationshöhe gab es kaum Unterschiede im funktionellen Outcome. Jedoch scheint es, dass Replantierte auf Oberarmniveau vermehrt unter Schmerzen litten.

Auf kortikaler Ebene konnte gezeigt werden, dass es zu einer Reorganisation im motorischen Kortex im Bereich des Mundareals in der Hemisphäre kontralateral zur replantierten Extremität kommt. Kortikale Reorganisation im motorischen Handareal konnte jedoch nicht bestätigt werden. Auch zeigten sich Unterschiede in der kortikalen Ausdehnung des motorischen Handareals im Zusammenhang mit der Zeit. Patienten, bei denen die Replantation maximal zehn Jahre zurück lag, zeigten bei Bewegung der betroffenen Hand eine starke Lateralisation der kortikalen Aktivierung im M1 ausschließlich in der kontralateralen Hemisphäre. Dagegen zeigten Patienten, bei denen die Replantation länger als zehn Jahre zurück lag, eine starke Aktivierung im ipsilateralen M1 bei Bewegung der replantierten Hand. Auch wurde beobachtet, dass Probanden mit viel Schmerzen eine enorme Reorganisation kontralateral zur betroffenen Extremität im Handareal aufwiesen. Allerdings handelte es hier primär um Einzelbeobachtungen, die sich über die Gruppe statistisch nicht sichern ließen. Inwiefern diese Beobachtungen reproduzierbar sind, muss in weiteren Untersuchungen ermittelt werden. Darüber hinaus standen die nach dem Unfall vergangene Zeit und das funktionelle Outcome der replantierten Extremität in keinem Zusammenhang mit dem Ausmaß der kortikalen Reorganisation.

6.1 Diskussion der Ergebnisse aus den Funktionstests

Die durchschnittliche Funktionalität der replantierten Extremität in Form des neugebildeten Gesamtscores FOM betrug 35% der Funktionalität der gesunden Seite. Dabei zeigten sich große Schwankungen der erzielten Ergebnisse von 12,4 bis 70,6%. Einen Funktionsverlust von 65% im Vergleich zur gesunden Seite zeigte sich in einer Studie bei Replantierten auf Hand und Unterarmniveau. Diese wurden jedoch nach dem Millesi-Score bewertet, welcher neben Bewegungsausmaß und Handkraft auch die erhaltene Sensibilität bewertet (Meuli-Simmen et al. 1998, Millesi 1985). Die Bewertung der Sensibilität fand in dieser Arbeit jedoch keine Berücksichtigung. Da das FOM ein selbstgebildetes Maß ist, gibt es keine vergleichbare Literatur. Daher sollen nachfolgend die Ergebnisse der einzelnen Funktionstests genauer diskutiert werden.

6.1.1 Methodische Vorbetrachtungen zu den motorischen Testverfahren

Für die Betrachtung der Funktionalität wurden in dieser Studie vier Funktionstests durchgeführt und ein Gesamtscore (FOM) aus diesen vier gebildet. Somit wurde ein Gesamtbild der verschiedenen Funktionen der replantierten Extremität gezeichnet. Dies diente der Erleichterung der weiteren Auswertung. So wurde bei der Betrachtung der Zusammenhänge von der Funktionalität mit den erlebten Schmerzen und der kortikalen Reorganisation nur ein Maß für die Funktionalität verwendet, und nicht die Einzelergebnisse aus den vier Untertests. Das neugebildete Funktionsmaß FOM vereinigt dabei objektive und subjektive Ergebnisse für die Funktionalität nach Replantation (Jester et al. 2005c). Der FOM zeigte in dieser Studie eine moderate bis starke Korrelation mit den einzelnen vier Funktionstests (vgl. Tabelle 5.4). Dies zeigt, dass der FOM ein geeignetes Maß ist, um alle Funktionen, die mit den einzelnen Tests erfasst wurden, in einem einzigen Wert abzubilden. Darüber hinaus zeigte sich, dass der Jebsen-Test mit den anderen drei Funktionstests korrelierte. Eine moderate negative Korrelation zwischen Jebsen-Test und Handkraft fand sich bereits in früheren Studien (Bovend'Eerd et al. 2004). Dagegen korrelierte der DASH mit Handkraft und Bewegungsausmaß nicht. Im Gegensatz dazu fand sich in anderen Studien bei Patienten mit Arthritis, Schulterschmerzen und Frakturen der oberen Extremität eine Korrelation mit dem Bewegungsausmaß (Adams et al. 2004, Offenbaecher et al. 2003) und Handkraft (Jester et al. 2005c, Navsarikar et al. 1999). Diese Funktionseinschränkungen scheinen somit vom Betroffenen auch als limitierend wahrgenommen zu werden, während der subjektive Eindruck der Beeinträchtigung der

eigenen Funktionalität bei den Replantierten unabhängig davon zu sein scheint, wie gut das Bewegungsausmaß bzw. die Handkraft der replantierten Hand ist. Dies liegt vermutlich daran, dass es sich bei einer Amputation um einen schwerwiegenden Verletzungsmechanismus handelt und die Betroffenen froh darüber sind, dass die Extremität und somit das gesamte Körperschema erhalten werden konnte (Roericht et al. 2001).

Neben den Analysen, die im Rahmen der zu überprüfenden Hypothesen durchgeführt wurden, wurden *post hoc* Analysen durchgeführt, um mögliche Einflussfaktoren herauszufiltern, die die ermittelten Ergebnisse des funktionellen Outcomes, der Schmerzen und der kortikalen Reorganisation beeinflussen. Die Ergebnisse dieser Korrelationsanalysen sind in Tabelle 6.1 dargestellt und sollen im Zuge der Diskussion Beachtung finden.

Tabelle 6.1: Einflussfaktoren auf das funktionelle Outcome und die erlebten Schmerzen

Korrelation	Mittleres Ratio	Handkraft Ratio	DASH-Score	Vielfaches V	FOM	DSM
Zeit (in Monaten)	$r_s = -.03$ $p = .91$	$r_s = -.11$ $p = .68$	$r_p = -.45$ $p = .072$	$r_s = -.30$ $p = .26$	$r_p = .27$ $p = .30$	$r_p = -.26$ $p = .33$
Amputationshöhe	$r_s = .07$ $p = .79$	$r_s = -.40$ $p = .13$	$r_s = -.11$ $p = .68$	$r_s = .20$ $p = .45$	$r_s = -.10$ $p = .70$	$r_s = .48$ $p = .083$
Amputationsart	-	-	-	-	$r_s = -.26$ $p = .31$	$r_s = -.40$ $p = .13$
Alter bei Replantation	-	-	-	-	$r_p = -.37$ $p = .14$	-

Anmerkungen: Die Werte für die vergangene Zeit und das Alter waren normalverteilt, die Werte für die Amputationshöhe waren nicht normalverteilt. r_s : Korrelationskoeffizient nach Spearman; r_p : Korrelationskoeffizient nach Pearson.

6.1.2 Motorik

Es konnte interferenzstatistisch für die vorliegende Stichprobe bestätigt werden, dass das Bewegungsausmaß nach Makroreplantation auf der betroffenen Seite im Vergleich zur gesunden Seite eine signifikante Einschränkung aufwies. So betrug das mittlere Ratio, also der Mittelwert von allen Bewegungsausmaßen im Verhältnis zur gesunden Seite, lediglich 43%. Außer bei Flexion und Extension im Ellbogengelenk waren alle Bewegungsrichtungen im Vergleich zur nicht-betroffenen Seite um mehr als

50% eingeschränkt (Vgl. Tabelle 5.1). Die verschiedenen Bewegungsrichtungen waren dabei unterschiedlich stark limitiert. So zeigten die ermittelten Daten, dass die Extension und Flexion im Ellbogengelenk über die gesamte Stichprobe hinweg am wenigstens stark eingeschränkt war. Abduktion und Adduktion im Handgelenk waren dagegen am stärksten eingeschränkt. Auch Pro- und Supination im Ellbogengelenk waren weniger stark beeinträchtigt als Extension und Flexion im Handgelenk. Somit war das motorische Bewegungsausmaß im Ellbogengelenk der untersuchten Stichprobe besser wiederhergestellt als im Handgelenk. Alle Probanden verzeichneten in mindestens einem Gelenk eine mehr als 50%ige Limitierung. Auch gab es Probanden, die in beiden Gelenken besonders stark eingeschränkt waren (VP-Nr. 1, 5 und 13). VP-Nr. 1 konnte sein Handgelenk nicht add- und abduzieren und im Ellbogengelenk nicht pro- oder supinieren. Auch die anderen Bewegungen in den beiden Gelenken waren zu etwa 90% eingeschränkt. Der Proband erlitt eine subtotale Makroreplantation infolge eines Autounfalls in Höhe des Ellbogengelenks, was die Schwere der Beeinträchtigung erklären könnte. VP-Nr. 5 konnte keinerlei Bewegungen im Handgelenk und lediglich eine geringe Beugung und Streckung im Ellbogengelenk durchführen. Er erlitt aufgrund eines Motoradunfalles eine totale Makroreplantation in Höhe des Oberarms mit einem Plexus brachialis Ausriss. Die replantierte Hand zeigte auch in den anderen Funktionsuntersuchungen keinerlei Funktion, sie erfüllt lediglich kosmetische Zwecke. Aus diesem Grund wurde der Proband auch nicht in die Auswertung der kortikalen Reorganisation eingeschlossen, da bei ihm offensichtlich keine Reinnervation stattgefunden hat. VP-Nr. 13 konnte das Handgelenk nur leichtgradig ab- und adduzieren. Er erlitt eine totale Makroamputation auf Höhe des Unterarms und eine Luxation des Ellbogengelenkes, was seine schlechte Funktion erklären könnte.

Die ermittelten Werte auf der gesunden Seite stimmten weitestgehend mit den Normwerten überein (Mueller 2010). Auf der replantierten Seite zeigte sich v.a. bei Unterarmreplantierten ein stärker eingeschränktes Bewegungsausmaß als in einer anderen Replantationsstudie (Sugun et al. 2009). Die Probanden aus der Studie von Sugun waren zum Replantationszeitpunkt zehn Jahre jünger als die Probanden dieser Studie, was ein Grund für das bessere Ergebnis hinsichtlich des Bewegungsausmaßes bei ihnen sein könnte.

Das Ausmaß der Bewegungsumfänge zeigte keinen Zusammenhang mit der seit dem Unfall vergangenen Zeit (Vgl. Tabelle 6.1). Der Bewegungsumfang ist vermutlich abhängig vom Ergebnis der Operation. Bei der Operation kommt es zur Readaptation von geschädigten Muskeln, Knochen, Gefäßen und Nerven. Fast alle diese Strukturen wachsen dann möglicherweise wieder zusammen und beeinflussen den Bewegungsspielraum. Dieser wird insbesondere von dem Funktionieren der Gelenke und der Kapselspannung beeinflusst und weniger stark von der Kraft der ausführenden Muskulatur. Die Stärke der Muskelfasern, die ein Gelenk bewegen, ist abhängig von den angesteuerten motorischen Einheiten und somit von der Reinnervation. Auch atrophizierte Muskulatur kann ein Gelenk bewegen, jedoch sagt dies nichts darüber aus, ob die Muskelkraft ausreicht, um z.B. eine schwere Tasche anzuheben. Daher stellt der Bewegungsumfang nach Neutral-Null-Methode als einzelne Methode ein weniger gut geeignetes Mittel zur Evaluation des Outcomes nach Makroreplantation dar und sollte bei der Evaluation von Makroreplantierten in Zusammenschau mit anderen Funktionstests betrachtet werden.

6.1.3 Handkraft

Die ermittelten Werte für die Handkraft zeigten eine signifikante Verminderung auf der betroffenen Seite im Vergleich zur gesunden. Dabei betrug die durchschnittliche Handkraft auf der betroffenen Seite nur 5,73 kPa und zeigte damit eine starke Einschränkung. Die ermittelten Werte auf der gesunden Seite waren mit 42,83 kPa etwas geringer als bekannte Normwerte, die im Durchschnitt $M = 47,6$ kPa für die gesunde Seite betrugen (Guenther et al. 2008). Die verbliebene Kraft betrug auf der replantierten Seite nur noch 12,25% von der gesunden Seite. Einfluss auf dieses Ergebnis hat, dass in der vorliegenden Studie 25% der Probanden ihre Hand überhaupt nicht zu einer Faust schließen konnten und weitere 38% die Hand zwar schließen, jedoch nur geringe Kraft ($< 10\%$) aufbringen konnten.

In anderen Makroreplantationsstudien erreichten die Betroffenen noch eine Handkraft von ungefähr einem Drittel im Vergleich zur gesunden Hand (Sugun et al. 2009, Schecker et al. 1995). Nach Amputationsverletzungen der Hand oder proximal davon kommt es meist zu keiner Regeneration der intrinsischen Handmuskulatur. Dies liegt entweder an der direkten Schädigung der Muskulatur bei Mikroreplantation oder indirekt an einer Insuffizienz der kleinen Handmuskeln (Mm. interossei palmares et dorsales), welche vom N. ulnaris innerviert und bei einer Schädigung dieses Nervs

zunehmend insuffizient werden. Daher kann der Faustschluss nur noch mit verminderter Kraft ausgeführt werden (Berger et al. 1997, Atzei et al. 2005). Der N. ulnaris war dabei in der vorliegenden Arbeit bei allen Probanden geschädigt (s. Tabelle 4.1), was erklären könnte, warum die Handkraft bei allen Probanden so schlecht war. In einer Studie von Röricht und Kollegen bei Replantierten auf Handgelenksniveau wurde die Handkraft nach dem Kraftgrad von 0 – 5 unterteilt. Die Betroffenen in dieser Studie, bei denen 90% der Patienten ebenfalls eine Funktionseinschränkung des N. ulnaris erlitten, erreichten eine mittlere Kraft von $M = 3,8$ von 5 (Roericht et al. 2001). Dabei bedeutet ein Kraftgrad von 4 jedoch lediglich, dass der Faustschluss gegen einen leichten Widerstand möglich ist und es kann keine Aussage darüber gemacht werden, wie stark der Widerstand war, da dieser vom Untersucher und dessen Einschätzung abhängt. Die Handkraft beim Faustschluss stand in keinem Zusammenhang mit der seit dem Unfall vergangenen Zeit (vgl. Tabelle 6.1). Dies zeigt, dass bei Schädigung der Muskulatur vermutlich keine Erholung erfolgt. Dabei empfindet der Patient die Krafteinbußen der Hand als einschränkender als die Einbußen im Bewegungsausmaß (Jester et al. 2005c). Weiterhin kommt es durch fehlende Handkraft zu Schwierigkeiten bei feinmechanischen Tätigkeiten (Friedel 2011).

6.1.4 DASH - Score

Die Probanden der Stichprobe erreichten einen mittleren DASH-Score von $M = 43,4$ ($1,67 - 86,67$) Punkten und lagen damit mehr als das Dreifache über dem Normwert der Stichprobe einer Normalpopulation (Jester et al. 2005b). Vergleicht man den mittleren DASH mit den Werten aus anderen Studien, so zeigen sich Unterschiede. Der Mittelwert lag zwischen den mittleren Werten aus anderen Replantationsstudien (Malherbe et al. 2013, Rosberg 2014). Malherbe et al. untersuchten fünf Replantierte auf Unter- und Oberarmniveau und ermittelten einen mittleren DASH von $M = 58$ ($26,67 - 92,5$), wobei jedoch der Anteil an Oberarmreplantierten (40%) deutlich über dem in der vorliegenden Arbeit lag und daher eine Ursache für den schlechteren Wert darstellen könnte. Die von Rosberg untersuchten Replantierten erzielten einen besseren DASH-Score von $M = 29,5$ ($0 - 59$). Dabei ist jedoch nicht Verteilung der Amputationshöhe unter den 13 Betroffenen bekannt, sondern lediglich, dass es sich um Replantationen oberhalb des Handgelenks handelte. Auch betrachteten beide Studien eine geringere Stichprobenanzahl (5 bzw. 13) als die vorliegende Arbeit. Aus diesem Grund spiegeln die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vermutlich besser die Gesamtpopulation wider.

Vergleichbar ist der Score dieser Arbeit mit den Werten einer Studie nach Handtransplantation, bei der 10 Patienten einen Durchschnittswert von ebenfalls $M = 43,4$ erreichten (Landin et al. 2012). Es wurde gezeigt, dass der Funktionsgewinn durch Transplantation bei ein- oder beidseitig Amputierten im Durchschnitt 27,6 DASH-Punkte beträgt (Landin et al. 2012). Dieser Vergleich ist bei Replantierten generell nicht möglich, da zwischen prä- und postoperativen Zustand nur wenige Stunden liegen. Daraus zeigt sich aber auch, dass es durch die Wiederherstellung der amputierten Extremität zu einem Funktionsgewinn kommt, egal ob es mit dem eigenen oder einem fremden Körperteil zusammen gefügt wird.

Auch bei Patienten mit peripheren Nervenverletzungen und Plexus brachialis Ausrissen wurden hohe DASH-Werte berichtet ($M = 50 - 65$) (Novak et al. 2009, Baltzer et al. 2014, Davidson 2004). Dagegen fand sich in der vorliegenden Arbeit bei den drei Probanden mit Nervenaustriss lediglich ein mittlerer DASH von 35. In vergleichbaren Studien wurden jedoch eine höhere Anzahl an Patienten untersucht ($N > 10$), sodass die drei Betroffenen dieser Arbeit vermutlich keine repräsentative Stichprobe darstellen. Weiterhin lag der Mittelwert nur bei einer Studie innerhalb einer SD ($M = 52 \pm 22$) (Novak et al. 2009).

Bei den untersuchten Personen der vorliegenden Stichprobe zeigte sich eine große Schwankungsbreite der Ergebnisse. Zum einen gab es Probanden, die sehr hohe Werte im DASH erreichten. VP-Nr. 1 erreichte einen DASH-Score von 86,67. Auch in anderen Studien wurden Werte über 90 ermittelt (Ng et al. 2014, Malherbe et al. 2013). VP-Nr. 1 erlitt eine subtotale Ellbogenamputation und darüber hinaus litt er unter starken Schmerzen ($DSM = 8,3$). Schmerzen können das Ergebnis des DASH negativ beeinflussen (Gabl und Kropfl 2008). Es zeigte sich in den *post hoc* Analysen, dass auch in dieser Studie ein positiver Zusammenhang zwischen dem DASH und den erlebten Schmerzen besteht ($r_p = .50$). VP-Nr. 7 und 14 wurden nachträglich der Daumen amputiert und auch sie erreichten sehr schlechte Werte im DASH (69 bzw. 65 Punkte). Dies macht die Sonderstellung des Daumens für die Funktion der Hand deutlich (Prucz und Friedrich 2014). Schließt man diese drei aus der Analyse aus, so beträgt der mittlere DASH nur noch $M = 36,9$ Punkte und ist niedriger als die Durchschnittswerte, die nach Amputation erreicht werden. Nach Amputation wurde von Werten von 40 (Gabl und Kropfl 2008) bis über 70 (Landin et al. 2012, Baltzer et al. 2014, Davidson 2004) berichtet, jedoch ohne Hinweis darauf, ob die Werte mit oder

ohne prothetische Versorgung erreicht wurden. Lediglich in einer Arbeit wurde die Prothesenversorgung als Faktor für das Ergebnis beachtet, es zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen dem erreichten DASH-Score mit und ohne Prothese (Davidson 2004). Während der mittlere DASH-Score der vorliegenden Arbeit erhebliche motorische Defizite anzeigte, so gab es auch einige Makroreplantierte, die sehr gute Werte erreichten (VP-Nr. 6, 9, 15). Gummesson et al. postulierte, dass eine Veränderung von 10 Punkten im DASH-Score in Bezug auf die Normalbevölkerung nur eine minimale Änderung der Funktion bedeute (Gummesson et al. 2003). Daher könnte man auch vermuten, dass Makroreplantierte mit weniger als 23 Punkten nur einen geringen funktionellen Unterschied zur klinisch unauffälligen Population haben. Es ist unwahrscheinlich, dass das gute Ergebnis im DASH mit dem Amputationsmechanismus zusammenhängt, denn diese Probanden erlitten Verletzungen unterschiedlicher Lokalisation, und auch andere Probanden mit ähnlichen Verletzungsmechanismen zeigten höhere Werte. Dies unterstreicht vielmehr den Charakter des DASH als Fragebogen, bei dem der Patient seine Funktionalität selbst bewertet. Diese subjektive Einschätzung kann im Widerspruch zur objektiv ermittelten Funktion stehen. So zeigte sich bei Korrelation des DASH mit den drei anderen Funktionstest nur mit dem Jebsen-Test ein moderater Zusammenhang ($r = .52$), mit dem Bewegungsumfang und der Handkraft fand sich keiner. Beim Vergleich der Werte von Jebsen-Test und DASH zeigte sich bei manchen Probanden jedoch eine starke Divergenz der Werte. Erwartete man doch bei hohen Werten im DASH, dass die Testpersonen die Aufgaben des Jebsen-Tests gar nicht oder nur schlecht ausführen konnten, so zeigte sich z.B. bei VP-Nr. 1 und 4, dass die Funktionalität der replantierten Extremität nicht so schlecht war wie sie vom Patienten selbst wahrgenommen wurde. Der DASH-Score hängt möglicherweise auch mit der erfüllten bzw. nicht erfüllten Erwartungshaltung des Patienten bzgl. des erwarteten Replantationsergebnisses zusammen. Dies unterstreicht, wie wichtig eine genaue Abwägung der Indikation vor der Operation sowie ein ausführliches Aufklärungsgespräch mit dem Patienten ist. Der Patient sollte über die zu erwartenden Ergebnisse in Abhängigkeit von Amputationsmechanismus und -höhe, und auch über Vor- und Nachteile gegenüber einer Amputation und Prothesenversorgung genau aufgeklärt werden (Biemer 1980, Hierner und Berger 2009). Andererseits hatten einige Probanden einen niedrigen DASH-Wert, obwohl die Ergebnisse aus den anderen Funktionstest eine starke Einschränkung zeigten. Diese Patienten kompensieren vermutlich das funktionelle

Defizit des betroffenen Armes anderweitig, indem sie z.B. ihre replantierte Extremität als „Behelfsarm“ nutzen (Sugun et al. 2009). Sie passen sich an die veränderte Situation an und entwickeln mit der Zeit Kompensationsmechanismen, um die Alltagsaufgaben auf andere Weise zu meistern. Auch die Tatsache, dass sich in den *post hoc* Analysen ein moderater Zusammenhang zwischen dem erzielten DASH-Score und der seit dem Unfall vergangenen Zeit zeigte ($r = -.45$), geht mit dieser Vermutung konform. Dies gibt einen Hinweis darauf, dass sich die Probanden mit ihrer replantierten Extremität mit der Zeit arrangieren. Eine statistisch sichere Aussage könnte mit der Untersuchung eines größeren Patientenkollektivs getroffen werden.

6.1.5 Jebsen Test of Hand Function

Im Jebsen-Test zeigte sich eine signifikante Verschlechterung der replantierten Extremität im Vergleich zur gesunden Seite. Die Betroffenen benötigten mit ihrer replantierten Extremität knapp achtmal länger für die Ausführung der sieben Untertests als mit der gesunden Seite. Bei keiner der Aufgaben waren die Patienten mit dem replantierten Arm schneller als mit dem gesunden. Im Vergleich mit den alters- und geschlechtsspezifischen Normwerten einer gesunden Population aus der Literatur zeigte sich auf der betroffenen Seite eine mehr als zehnfache Verlangsamung, aber auch auf der gesunden Seite brauchten die Probanden im Schnitt 36% länger als die Norm (Jebsen et al. 1969, Hackel et al. 1992). Die ermittelten Werte auf der gesunden Seite zeigten in der *post hoc* Analyse im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test jedoch keine signifikante Abweichung von den Normwerten. Bisher gibt es keine Makroreplantationsstudien, die die Funktionalität der replantierten Extremität mittels Jebsen-Test bewerteten. Es existieren lediglich Vergleichswerte des Jebsen-Tests von einer 12jährigen nach Oberarmreplantation. Da alle Probanden dieser Studie mindestens doppelt so alt waren, sollen diese Werte jedoch nicht als Vergleich genutzt werden (Peacock und Tsai 1987).

Betrachtet man die Patienten differenziert, so konnte ein Proband keine der Aufgaben ausführen: VP-Nr. 5 erlitt eine totale Oberarmamputation mit Plexus brachialis Ausriss und trotz Replantation erfolgte keine Reinnervation. Der replantierte Arm verfügte weder über Sensorik und Motorik und hatte nur kosmetischen Wert. Insgesamt konnten fünf Probanden mehr als 50% der Aufgaben (vier von sieben) nicht ausführen (VP-Nr. 5, 7, 13, 14, 18). Diese Probanden erreichten auch in den anderen Funktionstest Ergebniswerte unterhalb des Median. Dazu gehörten auch die beiden

Probanden, denen nachträglich der Daumen amputiert wurde (VP-Nr. 7 und 14). Sie konnten mehr als 50% der Aufgaben aufgrund der fehlenden Greiffunktion nicht ausführen. Verlangsamung im Jebsen-Test nach Daumenamputation ist bekannt (Goldner et al. 1990) und zeigt die Bedeutung des Daumens, denn dieser liefert 40-50% der Handfunktion (Prucz und Friedrich 2014). Darüber hinaus konnte nur eine Aufgabe von allen anderen Patienten ausgeführt werden, das Umdrehen von fünf Spielkarten. Am meisten Probleme hatten die Probanden beim Aufnehmen von großen leichten sowie schweren Dosen (Aufgabe 6 und 7). Sieben der 17 Probanden konnten diese Aufgabe nicht ausführen. Beim Umfassen von Dosen ist ein kraftvoller Faustschluss von Bedeutung. Daher lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem Nicht-Ausführen dieser Aufgabe und einer geringen Handkraft vermuten. Es zeigte sich in dieser Studie ein starker negativer Zusammenhang zwischen dem Jebsen-Test und der Handkraft ($r = -.74$, $p = .002$). Es ist auffällig, dass v.a. die Probanden diese Aufgaben nicht ausführen konnten, bei denen der Faustschluss entweder gar nicht möglich war oder die Handkraft nur minimal ausgeprägt war (VP-Nr. 1, 5, 7, 8, 13, 14 und 18). Auch beim Platzieren von kleinen Gegenständen in einer Dose sowie beim Schreiben eines Satzes hatten die Probanden Probleme. Zur Bewältigung dieser Aufgaben ist u.a. der Spitzgriff von Bedeutung. Diesen konnte keiner der Probanden ausführen (VP-Nr. 5, 7, 8, 10, 13, 14, 18). Jedoch war nur bei einem dieser Testpersonen die dominante Hand betroffen (VP-Nr. 8), alle anderen konnten zwar mit ihrer nicht-dominanten Hand, die replantiert wurde, keinen Satz schreiben, aber immer noch mit der gesunden dominanten Seite. Man kann vermuten, dass VP-Nr. 8 das Schreiben mit der anderen, nicht-betroffenen Hand in einem gewissen Umfang erlernt hat, da zumindest das Schreiben der eigenen Unterschrift für einen mündigen Menschen wichtiger Bestandteil im alltäglichen Leben ist. Trotz dieser scheinbar unbefriedigenden Ergebnisse bei einigen Probanden ist die Replantation der Prothesenversorgung überlegen. Beim Vergleich der Werte nach Replantation und Amputation mit Prothesenversorgung zeigte sich bei einer Patientin mit bilateraler Handamputation, dass diese mit dem replantierten Arm die Aufgaben des Jebsen-Test schneller ausführen konnte als mit dem prothetisch versorgten (Peacock und Tsai 1987).

6.2 Beeinflussende Faktoren auf das funktionelle Outcome

Es wurde in der vorliegenden Studie und auch in der Literatur gezeigt, dass das funktionelle Ergebnis nach Makroreplantation oft unbefriedigend ist (Wiech et al. 2000). Ein entscheidender Faktor für die funktionelle Erholung ist das Ausmaß und die Dauer der Rehabilitationsbehandlungen und die rasche Wiedereingliederung in den Alltag (Klauser et al. 2003, Jonas 2008), was in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht weiter diskutiert werden soll. Die Funktionalität der Hand ist weiterhin in hohem Maße von der Sensibilität abhängig (Pederson 2001, Ruijs et al. 2005). Inwiefern die Sensibilität der Hand bei den betroffenen Probanden wieder hergestellt werden konnte, wurde von Juliane Schenke in ihrer Dissertation untersucht (Schenke 2014). Im Folgenden sollen andere Faktoren, die Einfluss auf das funktionelle Outcome haben, wie die Amputationshöhe, das Ausmaß der Schädigung, das Alter sowie das Ausmaß der nervalen Regeneration, näher dargestellt werden.

6.2.1 Amputationshöhe

Insgesamt zeigten sich in der vorliegenden Studie zwar bessere Werte des FOM für Replantierte auf Unterarmniveau, jedoch ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen dem FOM und dem Amputationslevel (vgl. Tabelle 6.1). Demnach scheint die Amputationshöhe in der untersuchten Stichprobe keinen Einfluss auf die Funktionalität der replantierten Extremität zu haben. Die ermittelten Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen aus früheren Replantationsstudien, aus denen bekannt ist, dass die Höhe der Amputation einen Einfluss auf das Ergebnis hat (Battiston et al. 2007, Ciclamini et al. 2013, Chuang et al. 2001, Graham et al. 1998, Sugun et al. 2009, Schecker et al. 1995). Generell sind die Ergebnisse zwischen den Amputationshöhen nur bedingt miteinander vergleichbar, da die Anzahl der Betroffenen für eine reliable statistische Analyse zu gering war.

Betrachtet man die Funktionstests einzeln, so zeigte sich, dass die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Amputationshöhe unterschiedlich sind (s. Tabelle 9.6 im Anhang). Das Bewegungsausmaß bei Replantation auf Ellbogenniveau war eingeschränkter als bei Verletzung auf Ober- und Unterarmhöhe, was die Ergebnisse aus der Literatur bestätigte (Battiston et al. 2007, Chuang et al. 2001, Graham et al. 1998, Sugun et al. 2009, Schecker et al. 1995). Verletzungen auf Höhe des Ellbogens sind besonders limitiert, da bei diesen das Gelenk direkt zerstört ist (Battiston et al. 2007).

Bezüglich der Handkraft zeigte sich bei den Replantierten auf Unterarmebene ein viel besseres Ergebnis als auf Oberarmebene, wobei letztere kaum noch einen Faustschluss ausführen konnten. Obwohl aus der Literatur bekannt ist, dass es unabhängig von der Höhe zu keiner suffizienten Regeneration der intrinsischen Handmuskeln kommt (Russell et al. 1984), zeigte sich auch da bei Unterarmreplantierten ein besseres Ergebnis (Scheker et al. 1995). Die Funktion der Hand ist nach Unterarmreplantation trotz Mangel an intrinsischer Muskulatur meist noch durch die Aktivierung der extrinsischen Muskulatur, die proximal der Amputationsstelle liegt, möglich. Im Gegensatz dazu ist der Faustschluss nach Oberarmreplantation in den ersten Monaten meist gar nicht möglich, da es zur funktionellen Erholung zuerst der Reinnervation der verletzten Nerven bedarf (Friedel 2011). Darüber hinaus hängt dies dann auch vom Erfolg und dem Ausmaß der nervalen Regeneration ab (Vgl. Abschnitt 6.2.4).

Über den Erfolg der Replantation entscheidet jedoch nicht allein das erreichte Ergebnis in den einzelnen Funktionstests. Ziel einer Replantation ist primär der Einsatz des replantierten Armes als "Helferarm". Dabei sind ein stabiles Schultergelenk, eine aktive Ellbogenflexion und eine erhaltene Sensibilität der Hand von Bedeutung (Dagum et al. 2007, Battiston et al. 2007). Eine aktive Ellbogenflexion konnte von 15 Probanden ausgeführt werden (Vgl. Tabelle 9.3 im Anhang), lediglich zwei Replantierte hatten Probleme damit (VP-Nr. 2 und 5). Darüber hinaus wurden in der Literatur Ziele definiert, die bei Replantationen auf einem bestimmten Level erreicht werden sollen. Realistische Ziele nach Oberarmreplantation sind eine ausreichende Beugung im Ellbogengelenk sowie die protektive Sensibilität (Tamai 1982). Durch eine ausreichende Beugung im Ellbogengelenk kommt es zu einer signifikanten Funktionsverbesserung und bimanuelle Fähigkeiten können ausgeführt werden (Friedel 2011). Ein zerstörtes Ellbogengelenk kann dabei prothetisch ersetzt werden, wie es bei VP-Nr. 13 erfolgte. Eine aktive Beugung erreichten von den Oberarmreplantierten dieser Stichprobe 75 % (VP-Nr. 6, 8, 18, s. Tabelle 9.3 im Anhang). Bei Replantationen auf Ellbogen- und Unterarmebene sollte das Ziel eine aktive Hand- und Fingerbeugung sein, jedoch ist dies abhängig von der Muskelschädigung (Friedel 2011, Hierner und Berger 2005). Von den untersuchten Probanden, die auf Unterarmniveau replantiert wurden, erreichten dies 60% (s. Tabelle 9.2 im Anhang).

Zumeist sind die Patienten zufrieden mit der erhaltenen körperlichen Integrität und würden immer wieder die Replantation einer Prothesenversorgung vorziehen (Atzei et al. 2005, Friedel 2011, Laing et al. 2012). Die Überlegenheit der Replantation gegenüber der Prothesenversorgung zeigt sich u.a. darin, dass mit dem replantierten Arm eine aktive Pro- und Supination möglich ist, wodurch der Arm besser kleine Gegenstände greifen, Karten umdrehen und Türen öffnen kann (Peacock und Tsai 1987).

6.2.2 Amputationsart

Im Hinblick auf das funktionelle Outcome nach Makroreplantation fand sich kein Zusammenhang zwischen totaler oder subtotaler Amputation und dem funktionellen Outcome (s. Tabelle 6.1). Tendenziell zeigte sich hinsichtlich der Ergebnisse ein etwas besseres Outcome bei subtotalen Amputationen. Dies könnte damit erklärt werden, dass bei subtotaler Amputation weniger Strukturen zerstört wurden. Bisher gibt es in der Literatur keine bedeutsamen Ergebnisse zu diesem Einflussfaktor, jedoch zeigte sich in verschiedenen Studien, dass es zu einem besseren Outcome nach scharfen Amputationsverletzungen kommt, bei denen weniger Strukturen geschädigt wurden als bei Abriss- und Quetschverletzungen (Laing et al. 2012, Sugun et al. 2009, Ipsen et al. 1990). Hinsichtlich dieses Einflussfaktors konnten die Probanden der vorliegenden Studie jedoch nicht untersucht werden, da dazu keine ausreichenden Daten vorlagen.

6.2.3 Alter

Es zeigte sich kein bedeutsamer Zusammenhang zwischen dem funktionellen Outcome und dem Alter zum Unfallzeitpunkt (s. Tabelle 6.1). Auch bei Ipsen und Kollegen zeigte sich diesbezüglich kein signifikanter Zusammenhang (Ipsen et al. 1990). Es ist bekannt, dass die funktionelle Erholung nach Replantation bei Kindern und Heranwachsenden besser ist als bei Älteren (Graham et al. 1998, Laing et al. 2012, Saies et al. 1994, Tajima und Imai 1989, Lundborg und Rosen 2007). Weiterhin ist aus einer Metaanalyse von Patienten mit Medianus- und Ulnarisverletzungen bekannt, dass ein Alter von weniger als 16 Jahren ein positiver Einflussfaktor für eine erfolgreiche motorische Regeneration ist (Ruijs et al. 2005). Auch wurde gezeigt, dass die besten Regenerationsergebnisse geschädigter Nerven hinsichtlich der sensorischen Erholung innerhalb der ersten zehn Lebensjahre erreicht werden und dass es nach dem 18. Lebensjahr zu einem ständigen Abfall der Resultate kommt (Lundborg und Rosen 2001). Von den Probanden der vorliegenden Studie waren

jedoch nur drei zum Unfallzeitpunkt jünger als 18 Jahre (VP-Nr. 11, 12 und 15), sodass das Alter bei der Erholung der Funktionalität in dieser Studie keinen Einfluss spielt.

6.2.4 Nervenverletzung

In Abhängigkeit von der Amputationshöhe sind nicht nur die geschädigten muskulären und ossären Strukturen für das funktionelle Outcome von Bedeutung, sondern auch die geschädigten Nerven. Auf eine detaillierte Untersuchung hinsichtlich der Frage, welcher der drei großen Armnerven geschädigt wurde, wurde verzichtet, da in der vorliegenden Studie bei 76% der Probanden alle drei Hauptnerven betroffen waren. Die Regeneration der geschädigten Nerven hängt dabei von der Zeit ab. Die Reinnervation beginnt nach ca. drei Wochen nach Replantation und beträgt 0,5-2mm/Tag (Wiech et al. 2000, Schuster 2005). Sie sollte dabei bei langsamer Regenerationsgeschwindigkeit von 0,5mm/d auf hohem Oberarmniveau (80 cm) nach 53 Monaten abgeschlossen sein. Somit war vermutlich bei den meisten der Probanden die Nervenregeneration abgeschlossen und in der vorliegenden Studie kein nennenswerter Einflussfaktor auf das funktionelle Outcome. Auch zeigte sich *post hoc* in der Analyse kein Zusammenhang zwischen dem FOM mit der seit dem Unfall vergangenen Zeit. Lediglich bei VP-Nr. 5, 8 und 10 könnte dieser Prozess noch nicht abgeschlossen sein. Darüber hinaus berichtete VP-Nr. 6, dass es bei ihm auch noch nach über 10 Jahren zu geringfügigen Verbesserungen von Sensibilität und Funktion kam. Zur Überprüfung dieser Beobachtungen sind Längsschnittuntersuchungen nötig, um diese Effekte in Zukunft genauer quantifizieren zu können.

Trotz aus zeitlicher Sicht abgeschlossener Reinnervation kam es aber bei keinem der Probanden zu einer annähernd wieder hergestellten Funktion. Die Reinnervation scheint also nicht vollständig erfolgreich gewesen zu sein. Zum einen kommt es zu Faseratrophie und damit zum Leistungsverlust, wenn ein Muskel mehr als ein Jahr nicht neural aktiviert wurde. Weiterhin ist bekannt, dass es bei der Nervenregeneration zu axonalem Fehlwachstum kommen kann, wobei sensorische Axone in motorische Schwann'sche Zellen einwachsen und umgekehrt (Lundborg 2004). Dies kann auch durch verbesserte chirurgische Mikrotechniken nicht verhindert werden und limitiert somit das funktionelle Outcome (Lundborg und Rosen 2007, Lundborg 2003, Wall und Kaas 1986, Roericht et al. 2001). In Tierexperimenten wurde gezeigt, dass es nach Verletzung des N. medianus zur axonalen Fehlleitung kommt und dieser somit nicht wieder sein komplettes ursprüngliches Innervationsgebiet einnimmt (Jain et al. 1998,

Wall et al. 1986, Kaas und Florence 1997). Kann ein Nerv nicht weiter wachsen, so entstehen Neurome, die Schmerzen verursachen können. Inwiefern es bei den Probanden der vorliegenden Studie zu einer erfolgreichen Reinnervation gekommen ist, ließ sich anhand der vorgenommenen Untersuchungen nicht nachvollziehen. Für zukünftige Untersuchungen könnte daher die Reinnervation und das Ausmaß an Neurombildung mittels Nervenleitgeschwindigkeit, Sonografie sowie MR-Neurografie überprüft werden (Kretschmer 2014).

6.3 Schmerz nach Makroreplantation

In diesen Untersuchungen konnte bestätigt werden, dass die Probanden nach Makroreplantation dauerhaft unter Schmerzen litten. 81,3% der Probanden (13 von 16) hatten Schmerzen, wobei die aktuelle Schmerzstärke zum Untersuchungszeitpunkt eher gering war ($M = 3,1$ von 10 auf der NRS). Andererseits litten die Probanden in den letzten vier Wochen vor dem Untersuchungszeitpunkt auch unter Schmerzspitzen mit einer Intensität von bis zu 10 auf der NRS. Der größte Schmerz in den letzten vier Wochen lag im Mittel bei 5 von 10 auf der NRS. Diese Ergebnisse gehen konform mit früheren Arbeiten, bei denen 3-83% der Probanden unter moderaten Schmerzen litten (Malherbe et al. 2013, Hierner und Berger 2005, Blume et al. 2014, Hierner und Berger 2009, Hierner 2010, Friedel 2011, Hirche und Germann 2010). Trotzdem wurden die Chen-Kriterien (Chen et al. 1978) für eine erfolgreiche Replantation erfüllt, denn 85% der Probanden litten nach der von Korff Graduierung unter keinen oder nur geringen Schmerzen und den damit verbundenen Einschränkungen. Nur 15% erlebten starke Schmerzen, die sie auch in der Ausführung alltäglicher Aufgaben limitierten. Die Betroffenen litten dabei vermutlich unter trophischen oder Neurom-Schmerzen (Schuster 2005). Trotz korrekter Nervenadaptation kommt es in 3-5% der Patienten nach Nervennaht zu neuropathischen Schmerzen bedingt durch Neurome (Thomsen und Schlur 2013).

Auch nach Amputation leiden die Patienten unter Schmerzen, meist in Form von Phantomschmerzen (Flor et al. 1995). Diese treten bei 50-80% der Betroffenen auf (Sherman 1989, Birbaumer et al. 1997) und liegen im Bereich einer durchschnittlichen Stärke von $M = 3,1$ von 10 (Schwenkreis et al. 2001). Andererseits können Phantomschmerzen nicht nur nach Amputation vorkommen, sondern auch nach Nervendurchtrennung, wie z.B. Plexusausrissen (Knecht und Ringelstein 1999). Im vorliegenden Patientenkollektiv erlitt VP-Nr. 8 einen Plexusausriss und hatte starke brennende

Schmerzen von knapp 10 auf der NRS. Die anderen beiden Replantierten mit Plexus brachialis Beteiligung hatten nur Schmerzen im Mittel von $M = 3,5$. Chronische Schmerzen entwickeln sich nach Plexus brachialis Ausrissen in 80% der Fälle (Bertelli und Ghizoni 2006). Auch sind die Schmerzen, unter denen die Betroffenen nach einem Plexus brachialis Ausriss leiden, signifikant höher als nach anderen peripheren Nervenverletzungen (Novak et al. 2010). Schmerzintensitäten von über 8 auf der NRS wurden von Patienten mit Plexusausrissen berichtet (Ahmed-Labib et al. 2007).

Es zeigte sich in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen Schmerzmaß nach vier Wochen und der seit dem Unfall vergangenen Zeit (s. Tabelle 6.1). Der Schmerz scheint daher ein gravierendes Problem nach Replantation zu sein, das sich nicht mit der Zeit bessert. Auch noch nach mehr als 12 Jahren treten Schmerzen bei einigen der Probanden auf (VP-Nr. 4, 6, 9, 11, 13 und 18). In früheren Arbeiten wurde ebenfalls aufgezeigt, dass therapieresistente Schmerzen im Bereich des Replantats noch nach Jahren möglich sind (Matsuda et al. 1981). Im Gegensatz dazu konnte bei Patienten mit isolierten Nervenverletzungen ein schwacher Zusammenhang zwischen den erlebten Schmerzen und der Zeit nachgewiesen werden ($r = .20$) (Novak et al. 2010). Betrachtet man die Verteilung der Werte im Streudiagramm Abbildung 9.9 im Anhang für das durchschnittliche Schmerzmaß, so scheint es, dass die Probanden nur am Anfang unter starken Schmerzen leiden, die im späteren Verlauf dann aber eher moderat bis gering sind. Koman und Kollegen zeigten, dass bei Patienten mit Unterarmreplantation der Schmerz innerhalb des ersten Jahres abnahm (Koman und Nunley 1986). Um diesen Zusammenhang weiter zu untersuchen, bedarf jedoch es Längsschnittstudien.

Die Funktionalität der replantierten Extremität und die erlebten Schmerzen scheinen in Zusammenhang zu stehen. *Post hoc* zeigte sich in den Analysen eine starke negative Korrelation zwischen dem von Korff Schweregrad und dem FOM ($r = -.70$, $p = .008$). Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 9.10 dargestellt. Dies zeigt, dass die Funktionalität des replantierten Armes umso besser war, je weniger Schmerzen die Probanden empfanden. Andererseits ist die Funktion des Armes umso schlechter, je mehr Schmerzen sie erlitten. Zwischen dem durchschnittlichen Schmerzmaßes und dem FOM zeigte sich eine moderate Korrelation ($r = -.48$), welche das geforderte Signifikanzniveau knapp verfehlte ($p = .059$). Man kann annehmen, dass sich innerhalb einer größeren Stichprobe ein signifikanter Zusammenhang finden kann.

Interessanterweise fand sich diese Korrelation *post hoc* auch zwischen dem Funktionstest DASH mit dem durchschnittlichen Schmerzmaß ($r = .50$, $p = .049$). In diesem erreichten die Probanden umso mehr Punkte, je mehr Schmerzen sie empfanden. Dies ist verständlich, denn der DASH spiegelt die subjektive Funktionalität wider und Schmerzen scheinen die Bewertung der Funktionalität im DASH am meisten zu beeinflussen (Souer et al. 2008). Auch gibt es im DASH fünf Fragen zur Lokalisation und zeitlichem Auftreten der Schmerzen. Dies geht konform mit den Ergebnissen aus Untersuchungen von Patienten mit peripheren Nervenverletzungen und Plexus brachialis Ausrissen, bei denen sich ebenfalls ein moderater Zusammenhang zwischen Schmerzen und DASH-Score ($r = .55 - .59$) fand (Novak et al. 2010, Novak et al. 2009). Beide signifikanten Zusammenhänge deuten darauf hin, dass stärkere Schmerzen mit einer geringeren Funktionalität einhergehen.

Weiterhin zeigte sich in den *post hoc* Analysen, dass nicht nur Replantierte mit Plexus brachialis Ausrissen, sondern generell Patienten mit Replantationen auf Oberarmniveau unter mehr Schmerzen leiden ($r_s = .48$, $p = .083$). Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verletzungshöhe und dem DSM, was womöglich an der kleinen Stichprobengröße lag. Grund für die verstärkten Schmerzen könnte mit der erhöhten Wahrscheinlichkeit von Fehlleitung der Nerven auf höherem Verletzungsniveau zusammenhängen. Kommt es dadurch zu einer höheren Rate an Neurombildung, so kann dies zu einem erhöhten Ausmaß an Schmerzen führen.

Da anhaltende Schmerzen nach Replantation eine bedeutende Komplikation sind, scheint eine suffiziente Schmerztherapie prä- und postoperativ, z.B. mittels kontinuierlicher Plexus brachialis Blockade (Su et al. 2005), von entscheidender Bedeutung für den Erfolg der Replantation und das funktionelle Outcome (Nystroem und Nystroem 1997) zu sein. Daher sollten die Betroffenen auch während der Rehabilitation Schmerzmittel erhalten, um so die Funktionalität der replantierten Extremität zu verbessern, da diese einen Einfluss auf das Ausmaß der Schmerzen hat.

6.4 Kortikale Reorganisation nach Makroreplantation

Das Vorliegen kortikaler Reorganisation im Motorkortex konnte in dieser Studie dargestellt werden. Es zeigte sich eine signifikante Reorganisation im Mundareal des motorischen Kortex kontralateral zur betroffenen Extremität. Im Handareal des motorischen Kortex zeigte sich bei Bewegung der betroffenen Hand keine signifikante

Reorganisation im kontralateralen Kortex im Vergleich zur gegenüberliegenden Hemisphäre.

Das Vorliegen kortikaler Reorganisation im Motorkortex bei Mundbewegungen macht deutlich, dass es bei Replantation infolge der initialen Deafferenzierung zu Veränderungen kommt, die mit denen nach Amputation vergleichbar sind. Nach Amputationen wurde gezeigt, dass es im Motorkortex kontralateral zur deafferenzierten Extremität zu einer Ausdehnung des Mundareals in Richtung des durch Amputation deafferenzierten Handareals kommt (Lotze et al. 1999, Lotze et al. 2001, Schwenkreis et al. 2001). Somit scheinen die durch die Deafferenzierung verursachten Veränderungen im M1 trotz Replantation noch von Bedeutung zu sein. In den meisten Fällen wurden die Probanden einige Jahre nach Makroreplantation und abgeschlossener Reinnervation untersucht. Daher kann man davon ausgehen, dass die erhobenen kortikalen Veränderungen irreversibel sind (Florence et al. 1998, Kaas 1991). Lediglich bei VP-Nr. 10 können die gefundenen kortikalen Veränderungen noch einem funktionellem Wandel unterliegen (Werhahn et al. 2002, Merzenich et al. 1984).

Im Gegensatz zu früheren Studien, die kortikale Reorganisation nach Makroreplantation im Handareal im S1 (Blume et al. 2014) und M1 (Roericht et al. 2001, Bjoerkman et al. 2007a, Bjoerkman et al. 2007b) zeigten, fand sich in den vorliegenden Untersuchungen keine signifikante Reorganisation im motorischen Handareal bei Bewegung der betroffenen Extremität. Bei MEG-Untersuchungen von insgesamt 13 Patienten aus dem gleichen Jenaer Patientenkollektiv fand sich eine signifikante kortikale Reorganisation im S1 in Form von verschobenen Finger- und Lippenrepräsentationen sowie veränderten Dipolstärken (Blume et al. 2014). Obwohl bekannt ist, dass Veränderungen im motorischen Kortex mit denen im somatosensorischen Kortex in Verbindung stehen (Karl et al. 2001, Kaneko et al. 1994), führten die signifikanten kortikalen Veränderungen im S1, die Blume et al. in ihrer Arbeit bei 13 Makroreplantierten fand, zu keinen signifikanten Veränderungen im M1. Dies kann zum einen daran liegen, dass unterschiedliche Makroreplantierte aus dem Patientenkollektiv untersucht wurden. Während bei Blume die Probanden mit Daumenamputation und Plexus brachialis Ausriss von der MEG-Analyse ausgeschlossen wurden, fand dieses Ausschlusskriterium in der vorliegenden Untersuchung keine Beachtung, um die Größe der Stichprobe nicht weiter zu dezimieren. Zum anderen ist bekannt, dass S1 und M1 infolge von Deafferenzierung

in unterschiedlichem Maße betroffen sind. Nach Deafferenzierung ist der S1 zunächst völlig vom peripheren Input abgeschnitten (Brenneis et al. 2005). Nach Replantation müssen die geschädigten Nerven erst wieder zu ihren peripheren Zielen einwachsen und dabei kann es zu einer erheblichen Fehlleitung kommen. Die geschädigten peripheren sensorischen Nerven müssen ihr ursprüngliches Kortexareal wieder zurückgewinnen. Durch die Deafferenzierung kommt es zur Reorganisation im S1 (Bjoerkman et al. 2007a, Bjoerkman et al. 2007b), wie auch bei Makroreplantierten des Jenaer Patientenkollektives nachgewiesen wurde (Blume et al. 2014). Auf der anderen Seite bleibt ein Großteil der extrinsischen Muskulatur proximal der Verletzungsstelle an der oberen Extremität unverletzt und kann daher angesteuert und kontrahiert werden, selbst wenn die Muskeln nicht mehr distal an der Hand inserieren. Folglich bleibt im M1 ein großer Anteil der ursprünglichen Repräsentationsareale intakt. Daher können normale Aktivierungsmuster schneller wieder ausgeführt werden und die Reorganisation im M1 fällt meist geringer aus und ist zudem schneller wieder reversibel (Bjoerkman et al. 2007a, Bjoerkman et al. 2007b, Brenneis et al. 2005, Giraux et al. 2001, Neugroschl et al. 2005). Ein weiterer Grund für die unterschiedliche Reorganisation in M1 und S1 könnte sein, dass bei Reorganisation im motorischen Kortex lediglich die Repräsentationen der Muskulatur, aber nicht die Areale für motorische Befehle betroffen sind (Reilly und Sirigu 2008). Da oft feinmotorische Aktivitäten mit der replantierten Hand nicht mehr möglich sind, werden die erhaltene Ober- und Unterarmmuskulatur verstärkt kompensatorisch eingesetzt. So kann man vermuten, dass in den Repräsentationsarealen dieser Muskeln eine gebrauchts-induzierte Reorganisation vorliegt (Roricht et al. 1999, Roericht et al. 2001), wie sie auch schon bei der Stumpfmuskulatur bei Amputierten beschrieben wurde (Cohen et al. 1991, Roericht et al. 1999). Die Repräsentationsareale der Ober- und Unterarmmuskulatur breiten sich ins Handareal aus und werden auch beim Faustschluss aktiviert (Roericht et al. 2001). Da bekannt ist, dass die motorischen Repräsentationen von Oberarm- und Handmuskeln überlappen, während es zum Gesichtsareal eine klare Abgrenzung gibt (Karl et al. 2001), kann man annehmen, dass daher die kortikalen Veränderungen im Handareal im M1 weniger prominent sind. Weiterhin entstehen Unterschiede in der Plastizität dadurch, dass das somatosensorische System aus mehr Strukturen besteht, sodass Reorganisationsprozesse sowohl peripher, als auch kortikal (Merzenich und Jenkins 1993) und subkortikal (Florence und Kaas 1995) stattfinden können. Die kortikospinale

Bahn des motorischen Systems verläuft dagegen vom Motorkortex zu der Muskulatur lediglich über Synapsen im Rückenmark. Das bedeutet, dass es weniger subkortikale Strukturen im Vergleich zum somatosensorischen System gibt, bei denen Reorganisationsprozesse stattfinden können (Chen et al. 1998). Auch herrscht im Motorkortex eine Asymmetrie, denn in der dominanten Hemisphäre okkupiert die Hand ein größeres Areal als in der nicht-dominanten Hemisphäre (Nudo et al. 1992, Dassonville et al. 1997, Hammond 2002). Dies ist vermutlich dadurch begründet, dass die dominante Hand zu viel mehr motorischen Aktivitäten im Alltag eingesetzt wird als die nicht-dominante. Dies könnte daher auch Unterschiede in kortikaler Aktivierung zwischen dominanter und nicht-dominanter Hemisphäre verdecken, insbesondere wenn die nicht-dominante Hand von der Verletzung betroffen ist, wie in dieser Studie bei 65% der Fälle.

Bei genauer Betrachtung der Aktivierungsmuster bzgl. der Verteilung des LI bei Handbewegung (s. Tabelle 5.7) zeigte sich analog zu den Untersuchungen von Björkman bei sechs der Betroffenen eine Lateralisation der Aktivierung zur betroffenen Hemisphäre (Bjoerkman et al. 2007a, Bjoerkman et al. 2007b), jedoch auch bei drei der Betroffenen eine Lateralisation zur ipsilateralen Hemisphäre. Bisher ist aus Amputationsstudien bekannt, dass der geringe Gebrauch einer Prothese zu einer starken ipsilateralen Aktivierung im motorischen Kortex führt (Cruz et al. 2003). Wurde dagegen die Prothese oder auch der Stumpf verstärkt genutzt, so zeigte sich eine verringerte ipsilaterale Aktivierung (Cruz et al. 2003). Ebenfalls geht der erhöhte Gebrauch einer Prothese mit einem geringeren Ausmaß an kortikaler Reorganisation in der kontralateralen Hemisphäre einher, was vermutlich an dem andauernden muskulären Training und der stumpfnahen sensorischen Stimulation liegt (Lotze et al. 1999). Daher geht man davon aus, dass kortikale Reorganisation im Zusammenhang mit der Funktionalität steht. Bei der Überprüfung der Hypothese 4 stellte sich jedoch heraus, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem ermittelten Funktionalitätsmaß FOM und dem Ausmaß an kortikaler Reorganisation im Mundareal gibt. Auch konnte *post hoc* kein Zusammenhang zwischen dem FOM und dem LI bei Handbewegungen festgestellt werden ($r_s = - .48$, $p = .19$). So scheinen die erreichte Funktionalität der replantierten Extremität und die kortikalen Veränderungen in keinem signifikanten Zusammenhang zueinander zu stehen. Insbesondere bei den drei Replantierten, die eine ipsilaterale Lateralisation im Handareal aufwiesen, zeigte sich keine besonders schlechte Funktion, was im Widerspruch zu den Befunden von Cruz

et al. steht (Cruz et al. 2003). VP-Nr. 9 erreichte sogar sehr gute Ergebnisse in den einzelnen Funktionstests. Wenn eine gute Funktion erreicht wird, ist auch davon auszugehen, dass die replantierte Extremität viel benutzt wird (Cruz et al. 2003).

Vielmehr zeigte sich in den *post hoc* Analysen, dass es überraschenderweise zwischen den plastischen Veränderungen im Handareal und der seit dem Unfall vergangenen Zeit einen signifikanten Zusammenhang gibt ($r_s = - .83$, $p = .005$). Reorganisation im Handareal stellte sich in der vorliegenden Studie dabei folgendermaßen dar: Es fanden sich nach Makroreplantation in der Hemisphäre kontralateral zur betroffenen Extremität zuerst stets eine Überlegenheit der aktivierten Voxel im Vergleich zur Gegenseite. Wie sich aus Abbildung 9.11 und Tabelle 5.7 erkennen lässt, bewegten sich die Werte des Lateralitätsindex zwischen 0,82 – 0,98. Dies spiegelt eine stärker aktivierte kontralaterale Hemisphäre wider. Bei Personen, bei denen die Replantation mehr als zehn Jahre zurücklag, zeigte sich dagegen hauptsächlich eine Aktivierung der ipsilateralen Hemisphäre (s. Abbildung 9.11). Bei den Untersuchungen von Björkman wurde ebenfalls von einer kontralateralen Aktivierung nach zwölf Monaten berichtet. Kortikale Veränderungen nach über einem Jahr wurden jedoch nicht untersucht (Bjoerkman et al. 2007b). Aufgrund der durch die Verletzung verursachten Deafferenzierung kommt es unmittelbar zu einer kortikalen Reorganisation, was auch das Überwiegen der kontralateralen Aktivierung im motorischen Handareal erklärt. Im Zuge der Reinnervation kommt es mit der Zeit zu einem Wiedereinwachsen der geschädigten motorischen und sensorischen Nerven. Dadurch kommt es zu einer Verbesserung von Sensibilität und Funktionalität. Die replantierte Extremität kann daher oft schon nach wenigen Monaten wieder bewegt werden, da die motorischen Nerven nur distal der Verletzungsstelle lädiert waren und die Innervation proximal der Verletzungsstelle erhalten geblieben ist. Dadurch kann die replantierte Extremität mehr bewegt werden, wodurch vermutlich die Reorganisation im M1 mit der Zeit wieder etwas zurückgeht, da die ursprünglichen motorischen Repräsentationsareale der deafferenzierten Extremität wieder innerviert werden. Die Reorganisation im S1 wird davon weniger beeinflusst, da die verletzten sensorischen Nerven einen viel längeren Weg für die Reinnervation im S1 zurück legen müssen. Der ursprüngliche Funktionszustand der replantierten Extremität wird jedoch nicht mehr vollständig wieder hergestellt. Dadurch könnte es im Laufe der Zeit in der Hemisphäre ipsilateral zur Replantation durch den Mehrgebrauch der nicht-betroffenen Extremität auch zu einer trainingsinduzierten kortikalen Reorganisation

kommen (Elbert et al. 1995, Pascual-Leone und Torres 1993). Bisher ist unklar, ob und wann sich normale Aktivierungsmuster im M1 wieder vollständig ausbilden. Anhand der in dieser Studie ermittelten Ergebnisse könnte man vermuten, dass es zu einem Rückgang der kortikalen Reorganisation im M1 nach über zehn Jahren kommt und dass dann die gebrauchtsinduzierte Reorganisation in der ipsilateralen Hemisphäre ins Gewicht fällt. Andererseits wurde gezeigt, dass das Ausmaß der kortikalen Reorganisation nach Deafferenzierung einen viel größeren Einfluss auf die Plastizität des Gehirns hat als ein vermehrter Gebrauch (Schwenkreis et al. 2001). Ob es sich bei dem dargestellten Zeitverlauf der Aktivierungsunterschiede im M1 um Zufallsbefunde handelt, die durch die probandenspezifischen Merkmale entstanden sind, oder ob dies den tatsächlichen zeitlichen Verlauf der motorischen Aktivierung nach Replantation darstellt, kann jedoch anhand der vorliegenden Daten nicht geklärt werden. Dazu bedarf es weiterer Längsschnittuntersuchungen.

Post hoc wurde im Weiteren der Einfluss der erlebten Schmerzen auf die kortikale Reorganisation im M1 betrachtet, wobei sich jedoch keine signifikante Korrelation zeigte. Im Gegensatz dazu fand sich bei Makroreplantierten des gleichen Patientenkollektiv ein negativer Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen Schmerz der letzten vier Wochen und dem Ausmaß an kortikaler Reorganisation im S1 (Blume et al. 2014). Je mehr Schmerzen verspürt wurden, umso geringer war die Ausbreitung des Handareals. Im motorischen Handareal scheint es bei diesen Probanden jedoch einen anderen Zusammenhang zu geben. Im Streudiagramm Abbildung 9.12 im Anhang ist zu erkennen, dass auf niedrigem Schmerzniveau verschiedene „Formen“ von Aktivierungen möglich sind. So zeigte sich bei niedrigen Schmerzmaß im motorischen Handareal entweder eine Lateralisation zur ipsi- oder kontralateralen Hemisphäre. Andererseits scheinen Probanden, die unter starken Schmerzen litten, eine ausgedehntere Aktivierung kontralateral der replantierten Extremität aufzuweisen. Diese Ergebnisse sind jedoch nur Einzelbeobachtungen und statistisch nicht untermauert. Trotzdem scheinen die Ergebnisse in Einklang gebracht werden zu können mit der Theorie der „maladaptiven Plastizität“ von Flor, welche besagt, dass ein verstärktes Leiden an Phantomschmerzen bei Amputierten mit einem erhöhten Ausmaß an kortikaler Reorganisation im somatosensorischen (Birbaumer et al. 1997, Flor et al. 1995, Flor et al. 1998, Lotze et al. 1999) und motorischen Kortex einhergeht (Karl et al. 2001, Lotze et al. 2001). Da die nozizeptiven Afferenzen im S1 verarbeitet werden, kommt es bei erhöhten Input durch Schmerz zu einer

Reorganisation im S1. Inwiefern Schmerz und Reorganisation im motorischen Kortex im Zusammenhang stehen, ist bisher noch nicht geklärt (Mercier und Leonard 2011). Dies könnte ebenfalls erklärt werden durch die bestehende Verknüpfung zwischen S1 und M1 (Kaneko et al. 1994).

6.5 Methodenkritik

In der vorliegenden Arbeit wurde ein umfassendes Bild vom funktionellen Outcome nach Makroreplantation gezeichnet. Es wurden vier verschiedene Motorik- und Funktionstests durchgeführt und deren Ergebnisse miteinander verglichen. Auch ist dies eine der ersten Gruppenuntersuchungen zur kortikalen Reorganisation im motorischen Kortex nach Makroreplantation. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden Gruppenuntersuchungen hinsichtlich Reorganisation im M1 lediglich von Rörich und Kollegen an zehn Mikroreplantierten durchgeführt (Roericht et al. 2001). Obwohl neun Probanden hinsichtlich der kortikalen Reorganisation untersucht werden konnten und andere fMRT-Studien zu kortikaler Reorganisation im M1 noch weniger Probanden betrachteten (Bjoerkman et al. 2007a), ist die Anzahl der untersuchten Probanden hinsichtlich der Funktionstests im Vergleich zu anderen Studien gering. Hauptkritikpunkt dieser Studie ist daher der geringe Stichprobenumfang. Kleine Stichprobenumfänge bedeuten immer eine Einschränkung in der Generalisierbarkeit der Ergebnisse. Zwar haben die Ergebnisse, die einen signifikanten Effekt nachwiesen, eine große Aussagekraft, jedoch bleiben weniger starke Effekte verborgen. So gab es in der vorliegenden Untersuchung einige Zusammenhänge, die nur knapp unterhalb des geforderten Signifikanzniveaus blieben. Mit mehr Probanden hätten signifikante Zusammenhänge aufgedeckt werden können. Allerdings ist es nicht trivial, die Stichprobenanzahl zu erhöhen, da es sich bei einer Makroreplantation der oberen Extremität um einen sehr seltenen Eingriff handelt. Laut *Statistischem Bundesamt* erfolgten 2012 771 Replantationen in den deutschen Replantationszentren, wovon aber nur 29 Makroreplantationen war. Dies sind weniger als 4% aller Replantationen und spiegelt die extreme Seltenheit dieser Prozedur wider. Von 46 Patienten, die in Jena bis 2010 makroreplantiert wurden, kamen nach den Einschlusskriterien 29 für die Untersuchungen in Frage. Davon konnten 19 Personen eingeladen werden, was einer Rekrutierungsquote von 65% entspricht. Um noch mehr Betroffene rekrutieren zu können, ist in Zukunft die Zusammenarbeit mit anderen

Replantationszentren in Deutschland, z.B. über eine gemeinsame Datenbank, unerlässlich.

Bei der vorliegenden Untersuchung handelte es sich um eine Querschnittsstudie, d.h. es wurden verschiedene Probanden zu einem Zeitpunkt nach Replantation untersucht. Dadurch war der Untersuchungsaufwand geringer, da die Probanden nur einmal nach Jena kommen mussten. Somit konnten eventuell mehr Personen für diese Studie gewonnen werden. Auch konnte von jeder Person ein Bild des Funktionszustandes der replantierten Extremität gezeichnet werden. Dabei gab es individuelle Unterschiede bezüglich der Zeit, die bei den einzelnen Probanden seit der Replantation vergangen war. Jedoch kann so der zeitliche Verlauf der Veränderungen nicht beurteilt werden, da keine Kausalität besteht. Für kommende Untersuchungen sollten Längsschnittstudien nach Makroreplantation erfolgen, bei denen die genauen Messzeitpunkte festgelegt werden, an denen die Probanden untersucht werden. Dadurch können die individuellen Unterschiede der Probanden berücksichtigt werden und es kann ein zeitlicher Verlauf der Ergebnisse erfasst werden. Es empfiehlt sich, mehrere Untersuchungen im ersten Jahr anzusetzen, da die Veränderungen auf kortikaler Ebene in dieser Zeitspanne am größten sind (Bjoerkman et al. 2007b). Danach könnten Nachuntersuchungen in Abständen von z.B. einem Jahr, aber auch nach zehn Jahren erfolgen, um die späten Veränderungen zu erfassen (Roericht et al. 2001, Roericht et al. 1999).

Einige anamnestische Parameter wurden bei der Betrachtung der Ergebnisse nicht berücksichtigt. So fand u.a. die Dauer und Intensität der Rehabilitationsmaßnahmen keine Beachtung. Auch wurde die Art der Amputation mit dem Ausmaß der Weichteilschädigung im Hinblick auf das funktionelle Outcome und die erlebten Schmerzen nicht berücksichtigt, obwohl bekannt ist, dass ein großer Weichteilschaden das funktionelle Outcome negativ beeinflusst (Hierner und Berger 2005). Da der Schwerpunkt der Untersuchungen auf der Erfassung der kortikalen Reorganisation im Motorkortex lag, konnte aufgrund der zeitlichen Begrenzung der Studie nicht auf die vielen Einflussfaktoren des funktionellen Outcome eingegangen werden.

Für das Bewegungsausmaß, die Handkraft und den Jebsen-Test wurden jeweils das Verhältnis von betroffener Seite zu nicht-betroffener Seite betrachtet. Dies reduziert die Schwankungen, die sonst durch Alter, Geschlecht, Tagesform und auch Veränderungen über die Zeit entstehen würden. Jedoch erfolgte nicht der Vergleich

mit den in der Literatur angegebenen Normwerten für linke und rechte bzw. betroffene und gesunde Hand. Insbesondere bei der Handkraft hätte dies beachtet werden müssen, da die Normwerte zwischen dominanter und nicht-dominanter Hand um bis zu 40% variieren können (Clerke und Clerke 2001). Auch ist die Handkraft der rechten Hand meist besser, selbst bei Linkshändern (Mathiowetz et al. 1985b, Hanten et al. 1999). Beim Jebsen-Test wurden ebenfalls die Messwerte durch Bildung eines Vielfachen verglichen. Dabei wurde nicht beachtet, ob bei den Probanden die dominante oder nicht-dominante Hand die betroffene war, denn die in der Literatur angegebenen Normwerte differieren z.T. stark zwischen betroffener und nicht-betroffener Seite, v. a. bei der Aufgabe Schreiben (Jebsen et al. 1969, Hackel et al. 1992). Daher sollte in zukünftigen Untersuchungen die Messwerte auch mit den Normwerten für Alter und Händigkeit verglichen werden. Auch wurde bereits von anderen Autoren kritisiert, dass die Zeit, die die Probanden benötigten um die Aufgaben des Jebsen-Test durchzuführen, nicht mit der vom Patienten berichteten Funktionalität korrelierte (Davis Sears und Chung 2010). So kann man überlegen, ob es in Zukunft sinnvoll ist, lediglich zu untersuchen, ob sie eine Tätigkeit ausführen können. Für den Patienten scheint wichtiger zu sein, ob bestimmte Funktionen überhaupt wieder ausgeführt werden können (Atzei et al. 2005). Daher könnte die dafür benötigte Zeit eher eine untergeordnete Rolle spielen.

Mittels Handkraft, Jebsen-Test und Bewegungsausmaß wurden objektiv verschiedene Gesichtspunkte der Funktion der betroffenen oberen Extremität gemessen. Im Gegensatz dazu ist der DASH ein subjektives Maß, was nicht so aussagekräftig erscheint, da es die Funktionalität beider Arme bewertet und nicht die der betroffenen Extremität. Es wird die Funktionalität bei Alltagsaufgaben abgefragt, wie z.B. das Öffnen eines Glases oder Betten machen. Dabei ist jedoch nicht klar, ob dies mit der betroffenen oder gesunden Seite geschieht. Somit werden auch Tricks, die der Betroffene entwickelt hat, um gewisse Aufgaben mit der betroffenen Hand auszuführen, nicht berücksichtigt. Vorteil des DASH im Vergleich zu den anderen Funktionstests ist, dass er von den Patienten zuhause ausgefüllt werden kann und daher gut zur Verlaufskontrolle bei Längsschnittstudien geeignet ist. Bei der Evaluation des DASH-Scores wurde für den interferenzstatistischen Vergleich der mittlere Ergebniswert von $M = 13$ aus der Arbeit von Jester und Kollegen genutzt (Jester et al. 2005b). Nicht beachtet wurden die unterschiedlichen Normwerte für die Geschlechter und verschiedenen Altersgruppen (Jester et al. 2005a). Der Einsatz dieses Mittelwerts

sollte für kommende Untersuchungen hinterfragt werden, denn auch eine Gruppe von Mikroreplantierten erreichte im Mittel einen DASH von 12,3 (Dabernig et al. 2006).

Die erlebten Schmerzen nach Makroreplantation wurden in ihrer Intensität mittels NRS bestimmt. Die alleinige Ermittlung der Schmerzintensität macht jedoch keine Aussage über die Beeinträchtigung durch den Schmerz oder psychosoziale Faktoren (Novak et al. 2010). Dafür wurde der Schweregrad nach von Korff bestimmt. Die Qualität der Schmerzen wurde nicht direkt abgefragt. Sie waren zwar Bestandteil der beiden Fragebögen DSF und DASH, wurden aber nicht explizit ausgewertet. Weiterhin scheint die Einschätzung der Schmerzintensität des DSF von den Patienten als schwierig empfunden zu werden (Pfingsten et al. 2007). Insgesamt wurde nur ein Teil der Fragen des DSF betrachtet, da zum einen eine detaillierte Auswertung des DSF den Umfang der Arbeit übertroffen hätte. Zum anderen wäre durch die Mehrzahl an Schmerzparametern bei gleicher Stichprobenanzahl eine statistische Testung weiter erschwert worden. Daher empfiehlt sich in Zukunft eine umfangreichere Auswertung des DSF, um Schmerzphänomene nach Replantation genauer quantifizieren zu und besser therapieren zu können. Dafür wäre ebenfalls eine größere Stichprobe nötig.

Bei der Betrachtung der kortikalen Reorganisation wurde lediglich der Proband ausgeschlossen, bei dem es infolge eines Plexus brachialis Ausrisses zu keiner Reinnervation kam. Die Stichprobe, die in die Analysen einbezogen wurde, ist jedoch sehr heterogen. Bei VP-Nr. 7 und 14 war durch den fehlenden Daumen die Funktionalität im Rahmen von DASH, Jebsen-Test und Handkraft stark beeinträchtigt. Sie wurden jedoch nicht extra betrachtet, um die Anzahl für die Gruppenauswertung der kortikalen Reorganisation nicht weiter zu reduzieren. In Rahmen von Längsschnittuntersuchungen mit mehr Probanden sollten in Zukunft daher auch Gruppen für die verschiedenen Verletzungsmuster gebildet werden, um mehr Erkenntnisse über die kortikale Reorganisation hinsichtlich der verschiedenen Einflüsse zu gewinnen.

In der vorliegenden Studie wurde die nicht-betroffene Seite als Vergleichshemisphäre genutzt, da es dort nicht zu direkten Veränderungen kam. Dies kann aber auch zu Problemen führen. Nach Replantation muss man davon ausgehen, dass es infolge vom Mehrgebrauch der gesunden Hand auch in der ipsilateralen Hemisphäre zur kortikalen Veränderungen kommt (Pascual-Leone und Torres 1993, Elbert et al. 1995). Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die dominante Hand von der Replantation

betroffen war und mit der nicht-dominanten Hand feinmotorische Fähigkeiten wie z.B. das Schreiben neu erlernt werden müssen. Daher sollten in zukünftigen Studien alters- und geschlechtsspezifische Kontrollgruppe als Vergleichsgruppe eingeschlossen werden (MacIver et al. 2008).

Die fMRT wurde genutzt, um aktivierte Areale zu lokalisieren, während die Probanden Aufgaben ausführten. Die Methode ist gekennzeichnet durch eine gute räumliche und zeitliche Auflösung und ist nicht invasiv (Siemionow und Mendiola 2010). Jedoch stellte sich die Detektion des primär motorischen Kortex bei den vorliegenden fMRT-Daten mitunter als schwierig dar, da es z.T. Überlappungen des aktivierten Areals mit dem somatosensorischen Kortex gab. Dies lag auch an den massiven kortikalen Aktivierungen, die infolge der Makroreplantation auftraten. Als Maß für die kortikale Reorganisation diente der Lateralitätsindex. Das Signifikanzniveau, bei dem dabei die aktivierten Voxel gezählt wurden, wurde individuell festgelegt. Vorteil dabei ist, dass so ein Level gewählt werden konnte, bei dem aktivierte Voxel überhaupt detektiert werden können (Matsuo et al. 2012). Nachteil ist, dass der Wert des LI vom ausgewählten Signifikanzniveau und der damit aktivierten Voxel abhängig ist (Liegeois et al. 2002). Daher sollte der Wahl des Signifikanzniveaus in Zukunft mehr Beachtung geschenkt werden (Wilke und Lidzba 2007, Matsuo et al. 2012). Im Rahmen der Auswertung der funktionellen Daten wurden weiterhin die *peak voxel* der aktivierten Areale ermittelt und daraus die euklidische Distanzen sowie Theta-Winkel bestimmt, die als weiteres Maß für die kortikale Reorganisation gelten (Gruesser et al. 2001, Elbert et al. 1994). Die statistischen Analysen diesbezüglich, die auf dem beiliegenden Datenträger eingesehen werden können, ergaben jedoch keine signifikanten Ergebnisse. Trotzdem sollte in Zukunft bei Studien mit größerem Stichprobenumfang diese Maße bestimmt werden, da dadurch die Ergebnisse kortikaler Reorganisation im M1 mit anderen Arbeiten zu Replantation und auch Amputation besser vergleichbar sind (Lotze et al. 1999, Lotze et al. 2000, Lotze et al. 2001, Irlbacher et al. 2002).

7 Schlussfolgerungen

Die Arbeit zeigte, dass Betroffene nach Makroreplantation von deutlichen Funktionseinbußen im Vergleich zur gesunden Extremität betroffen sind. Weiterhin leiden sie unter Schmerzen, die sie jedoch nur in geringem Maße bei Ausführung der Alltagstätigkeiten behindern. Es konnte nicht bestätigt werden, dass Replantationen auf Unterarmniveau ein signifikant besseres funktionelles Outcome haben. Jedoch zeigten sich Hinweise, dass Replantierte auf Oberarmniveau unter mehr Schmerzen leiden. Belegt wurde, dass die erreichte Funktionalität negativ mit den erlebten Schmerzen zusammenhängt. Für eine bessere Therapie der Schmerzen sind in Zukunft noch weitere Untersuchungen hinsichtlich der nach Makroreplantation auftretenden Schmerzphänomene nötig. Entscheidend bei der Bewertung des funktionellen Outcomes ist aber auch, dass alle Probanden auf persönliche Nachfrage zufrieden mit dem Ergebnis waren und einer Replantation erneut zustimmen würden.

Es wurde gezeigt, dass es nach Replantation zu einer Ausbreitung des motorischen Mundareals in der betroffenen Hemisphäre kommt. Dies zeigte sich in einer signifikanten Lateralisation der Aktivierung bei Mundbewegung in der kontralateralen Hemisphäre. Eine Invasion des Handareals in Nachbarregionen konnte nicht nachgewiesen, was für eine durch Reinnervation wieder hergestellte Funktionalität spricht. Auch ist zu vermuten, dass die Reorganisationsprozesse im M1 aufgrund der erhaltenden Muskulatur proximal der Verletzungsstelle geringer ausfallen als im S1. Andererseits kann dieser Effekt durch den scheinbaren Umschwung der kortikalen Aktivierung von der kontralateralen zur ipsilateralen Hemisphäre im Laufe der Zeit bedingt sein. Ob es sich bei diesem Befund um ein zufälliges Ergebnis handelt oder ob dies den tatsächlichen Zeitverlauf kortikaler Reorganisationsprozesse darstellt, muss in weiteren Untersuchungen über einen Zeitraum von mindestens zehn Jahren untersucht werden.

Ebenfalls nicht untersucht wurden die plastischen Veränderungen, die in der Hemisphäre ipsilateral zur betroffenen Hemisphäre auftraten. Durch den vermehrten Gebrauch der gesunden Hand kommt es in den korrespondierenden Kortexarealen zu einer trainingsinduzierten Reorganisation. Zwar gibt es aus Amputationsstudien Hinweise darauf, dass die Stärke dieses Effektes im Vergleich zum Ausmaß der Reorganisation nach Deafferenzierung vernachlässigbar ist. Jedoch sollte in

nachfolgenden Studien der Vergleich mit Kontrollpersonen erfolgen, um das Ausmaß der kortikalen Aktivierungen genauer quantifizieren zu können. Auch könnte in weiteren Untersuchungen der Einfluss verschiedenen Therapiemöglichkeiten auf die kortikale Reorganisation untersucht werden. Dabei könnte z.B. die Gabe von NMDA-Antagonisten, die einen Einfluss auf die kortikale Reorganisation haben sollen, eine Rolle spielen (Flor und Birbaumer 2000). Einen weiteren Einfluss könnte das Diskriminationstraining haben. Es wurde gezeigt, dass durch dieses kortikale Reorganisation im S1 und damit das Leiden an Phantomschmerzen reduziert werden konnte (Flor et al. 2001).

Letztendlich sollte es das Ziel sein, mittels weiterführender Studien Einflussfaktoren des Replantationserfolges genauer zu quantifizieren, um diesen zu verbessern. Im Rahmen des Makroreplantationsprojektes wurden neben den funktionellen und motorischen Daten noch ein somatosensibles Profil von der betroffenen Hand aller Makroreplantierten von Frau Schenke erstellt (Schenke 2014). Ebenfalls erfasst wurden die kortikalen Veränderungen, die im somatosensorischen Kortex nach Replantation auftreten (Blume et al. 2014). Daher ist es nun möglich, ein Gesamtbild des Outcomes nach Makroreplantation zu zeichnen. Bisher ist keine Studie bekannt, die so viele Facetten bei Patienten nach Makroreplantation untersuchte.

Darüber hinaus sind in Zukunft Längsschnittuntersuchungen in Zusammenarbeit mit anderen Replantationszentren notwendig, um das Outcome der Replantation besser bewerten zu können. Nur so können spezifische Faktoren wie die Amputationshöhe und Ausmaß der geschädigten Nerven oder auch Therapiemöglichkeiten eine Beachtung finden. Dabei sollte neben der sensiblen und motorischen Funktionalität insbesondere die Frage im Hinblick auf Ablauf und Ausmaß der kortikalen Reorganisation im Motorkortex und die Abhängigkeit vom Schmerz von Interesse sein.

8 Literaturverzeichnis

- Adams J, Burridge J, Mullee M, Hammond A, Cooper C. 2004. Correlation between upper limb functional ability and structural hand impairment in an early rheumatoid population. *Clin Rehabil*, 18 (4):405-413.
- Adani R, Pataia E, Tarallo L, Mugnai R. 2013. Results of replantation of 33 ring avulsion amputations. *J Hand Surg Am*, 38 (5):947-956.
- Agnew PJ, Maas F. 1982. Hand function related to age and sex. *Arch Phys Med Rehabil*, 63 (6):269-271.
- Ahmed-Labib M, Golan JD, Jacques L. 2007. Functional outcome of brachial plexus reconstruction after trauma. *Neurosurgery*, 61 (5):1016-1022; discussion 1022-1013.
- Altman DG, Bland JM. 1994. Quartiles, quintiles, centiles, and other quantiles. *BMJ*, 309 (6960):996.
- American Academy of Orthopaedic Surgeons Replantation. <http://orthoinfo.aaos.org/topic.cfm?topic=A00314> (Stand: 14.09.2014).
- Atroshi I, Gummesson C, Andersson B, Dahlgren E, Johansson A. 2000. The disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) outcome questionnaire: reliability and validity of the Swedish version evaluated in 176 patients. *Acta Orthop Scand*, 71 (6):613-618.
- Atzei A, Pignatti M, Maria Baldrighi C, Maranzano M, Cugola L. 2005. Long-term results of replantation of the proximal forearm following avulsion amputation. *Microsurgery*, 25 (4):293-298.
- Bähr M, Frotscher M. 2009. Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie - Funktion - Klinik. Stuttgart: Thieme.
- Baltzer H, Novak CB, McCabe SJ. 2014. A Scoping Review of Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Scores for Hand and Wrist Conditions. *J Hand Surg Am*.
- Battiston B, Tos P, Clemente A, Pontini I. 2007. Actualities in big segments replantation surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 60 (7):849-855.
- Beaton DE, Katz JN, Fossel AH, Wright JG, Tarasuk V, Bombardier C. 2001. Measuring the whole or the parts? Validity, reliability, and responsiveness of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand outcome measure in different regions of the upper extremity. *J Hand Ther*, 14 (2):128-146.
- Benecke R, Meyer BU, Freund HJ. 1991. Reorganisation of descending motor pathways in patients after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res*, 83 (2):419-426.
- Berger A, Hierner R, Becker MH, Rieck B, Lassner F. 1997. [Surgical replantation]. *Unfallchirurg*, 100 (9):694-704.
- Bertelli JA, Ghizoni MF. 2006. Use of clinical signs and computed tomography myelography findings in detecting and excluding nerve root avulsion in complete brachial plexus palsy. *J Neurosurg*, 105 (6):835-842.
- Biemer E. 1980. Definitions and classifications in replantation surgery. *Br J Plast Surg*, 33 (2):164-168.
- Biemer E. 1990. [Indications and limits of replantation]. *Chirurg*, 61 (2):103-108.
- Birbaumer N, Schmidt RF. 2003. Biologische Psychologie. Berlin: Springer.
- Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Topfner S, Grodd W, Taub E, Flor H. 1997. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci*, 17 (14):5503-5508.

- Bjoerkman A, Waites A, Rosen B, Larsson EM, Lundborg G. 2007a. Cortical reintegration of a replanted hand and an osseointegrated thumb prosthesis. *Acta Neurochir Suppl*, 100:109-112.
- Bjoerkman A, Waites A, Rosen B, Lundborg G, Larsson EM. 2007b. Cortical sensory and motor response in a patient whose hand has been replanted: one-year follow up with functional magnetic resonance imaging. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 41 (2):70-76.
- Bjoerkman A, Weibull A, Rosen B, Svensson J, Lundborg G. 2009. Rapid cortical reorganisation and improved sensitivity of the hand following cutaneous anaesthesia of the forearm. *Eur J Neurosci*, 29 (4):837-844.
- Blume KR, Dietrich C, Huonker R, Gotz T, Sens E, Friedel R, Hofmann GO, Miltner WH, Weiss T. 2014. Cortical reorganization after macroreplantation at the upper extremity: a magnetoencephalographic study. *Brain*, 137 (Pt 3):757-769.
- Boissy P, Bourbonnais D, Carlotti MM, Gravel D, Arsenault BA. 1999. Maximal grip force in chronic stroke subjects and its relationship to global upper extremity function. *Clin Rehabil*, 13 (4):354-362.
- Boone DC, Azen SP, Lin CM, Spence C, Baron C, Lee L. 1978. Reliability of goniometric measurements. *Phys Ther*, 58 (11):1355-1360.
- Bostroem KJ, de Lussanet MH, Weiss T, Puta C, Wagner H. 2014. A computational model unifies apparently contradictory findings concerning phantom pain. *Sci Rep*, 4:5298.
- Bovend'Eerd TJ, Dawes H, Johansen-Berg H, Wade DT. 2004. Evaluation of the Modified Jebsen Test of Hand Function and the University of Maryland Arm Questionnaire for Stroke. *Clin Rehabil*, 18 (2):195-202.
- Brasil-Neto JP, Cohen LG, Pascual-Leone A, Jabir FK, Wall RT, Hallett M. 1992. Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 42 (7):1302-1306.
- Brasil-Neto JP, Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Cammarota A, Amassian VE, Cracco R, Maccabee P, Cracco J, Hallett M, Cohen LG. 1993. Rapid modulation of human cortical motor outputs following ischaemic nerve block. *Brain*, 116 (Pt 3):511-525.
- Brenneis C, Loscher WN, Egger KE, Benke T, Schocke M, Gabl MF, Wechselberger G, Felber S, Pechlaner S, Margreiter R, Piza-Katzer H, Poewe W. 2005. Cortical motor activation patterns following hand transplantation and replantation. *J Hand Surg Br*, 30 (5):530-533.
- Bueno RA, Jr., Neumeister MW. 2003. Outcomes after mutilating hand injuries: review of the literature and recommendations for assessment. *Hand Clin*, 19 (1):193-204.
- Calford MB, Tweedale R. 1988. Immediate and chronic changes in responses of somatosensory cortex in adult flying-fox after digit amputation. *Nature*, 332 (6163):446-448.
- Carlson JD, Trombly CA. 1983. The effect of wrist immobilization on performance of the Jebsen Hand Function Test. *Am J Occup Ther*, 37 (3):167-175.
- Caroli A, Adani R, Castagnetti C, Squarzina PB, Pancaldi G, Cristiani G. 1991. Replantation and revascularization of large segments of the hand and forearm. *Ital J Orthop Traumatol*, 17 (4):433-447.
- Carrel A, Guthrie CC. 1906. Results of a Replantation of the Thigh. *Science*, 23 (584):393-394.
- Chen R, Cohen LG, Hallett M. 2002. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience*, 111 (4):761-773.

- Chen R, Corwell B, Yaseen Z, Hallett M, Cohen LG. 1998. Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. *J Neurosci*, 18 (9):3443-3450.
- Chen Z, Yun-Qing Q, Zhong-Jia Y. 1978. Extremity replantation. *World J Surg*, 2 (4):513-524.
- Chen Z, Meyer VE, Kleinert HE, Beasley RW. 1981. Present indications and contraindications for replantation as reflected by long-term functional results. *Orthop Clin North Am*, 12 (4):849-870.
- Cheng GL, Pan DD, Zhang NP, Fang GR. 1998. Digital replantation in children: a long-term follow-up study. *J Hand Surg Am*, 23 (4):635-646.
- Chuang DC, Lai JB, Cheng SL, Jain V, Lin CH, Chen HC. 2001. Traction avulsion amputation of the major upper limb: a proposed new classification, guidelines for acute management, and strategies for secondary reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 108 (6):1624-1638.
- Churchill JD, Tharp JA, Wellman CL, Sengelaub DR, Garraghty PE. 2004. Morphological correlates of injury-induced reorganization in primate somatosensory cortex. *BMC Neurosci*, 5:43.
- Ciclamini D, Tos P, Magistrini E, Panero B, Titolo P, Da Rold I, Battiston B. 2013. Functional and subjective results of 20 thumb replantations. *Injury*, 44 (4):504-507.
- Clerke A, Clerke J. 2001. A literature review of the effect of handedness on isometric grip strength differences of the left and right hands. *Am J Occup Ther*, 55 (2):206-211.
- Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. 1993. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 52 (3):259-285.
- Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW, Hallett M. 1991. Motor reorganization after upper limb amputation in man. A study with focal magnetic stimulation. *Brain*, 114 (Pt 1B):615-627.
- Cohen MS, Schmitt F. 2012. Echo planar imaging before and after fMRI: a personal history. *Neuroimage*, 62 (2):652-659.
- Conforto AB, Anjos SM, Saposnik G, Mello EA, Nagaya EM, Santos W, Jr., Ferreira KN, Melo ES, Reis FI, Scaff M, Cohen LG. 2012. Transcranial magnetic stimulation in mild to severe hemiparesis early after stroke: a proof of principle and novel approach to improve motor function. *J Neurol*, 259 (7):1399-1405.
- Cruz VT, Nunes B, Reis AM, Pereira JR. 2003. Cortical remapping in amputees and dysmelic patients: a functional MRI study. *NeuroRehabilitation*, 18 (4):299-305.
- Dabernig J, Hart AM, Schwabegger AH, Dabernig W, Harpf C. 2006. Evaluation outcome of replanted digits using the DASH score: review of 38 patients. *Int J Surg*, 4 (1):30-36.
- Dagum AB, Slesarenko Y, Winston L, Tottenham V. 2007. Long-term outcome of replantation of proximal-third amputated arm: a worthwhile endeavor. *Tech Hand Up Extrem Surg*, 11 (4):231-235.
- Dassonville P, Zhu XH, Uurbil K, Kim SG, Ashe J. 1997. Functional activation in motor cortex reflects the direction and the degree of handedness. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94 (25):14015-14018.
- Davidson J. 2004. A comparison of upper limb amputees and patients with upper limb injuries using the Disability of the Arm, Shoulder and Hand (DASH). *Disabil Rehabil*, 26 (14-15):917-923.
- Davis Sears E, Chung KC. 2010. Validity and responsiveness of the Jebsen-Taylor Hand Function Test. *J Hand Surg Am*, 35 (1):30-37.

- Dettmers C, Liepert J, Adler T, Rzanny R, Rijntjes M, van Schayck R, Kaiser W, Bruckner L, Weiller C. 1999. Abnormal motor cortex organization contralateral to early upper limb amputation in humans. *Neurosci Lett*, 263 (1):41-44.
- Donoghue JP, Suner S, Sanes JN. 1990. Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. II. Rapid reorganization following motor nerve lesions. *Exp Brain Res*, 79 (3):492-503.
- Elbert T, Rockstroh B. 2004. Reorganization of human cerebral cortex: the range of changes following use and injury. *Neuroscientist*, 10 (2):129-141.
- Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. 1995. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*, 270 (5234):305-307.
- Elbert T, Flor H, Birbaumer N, Knecht S, Hampson S, Larbig W, Taub E. 1994. Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport*, 5 (18):2593-2597.
- Elbert T, Sterr A, Flor H, Rockstroh B, Knecht S, Pantev C, Wienbruch C, Taub E. 1997. Input-increase and input-decrease types of cortical reorganization after upper extremity amputation in humans. *Exp Brain Res*, 117 (1):161-164.
- Ferry N, Devilliers H, Pauchot J, Obert L, Tropet Y. 2012. [Macro-replantation of the upper limb: long-terms results and quality of life]. *Chir Main*, 31 (5):227-233.
- Field A. 2009. *Discovering Statistics Using SPSS*. London: Sage.
- Flor H. 2002. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol*, 1 (3):182-189.
- Flor H, Birbaumer N. 2000. Phantom limb pain: cortical plasticity and novel therapeutic approaches. *Curr Opin Anaesthesiol*, 13 (5):561-564.
- Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. 2006. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci*, 7 (11):873-881.
- Flor H, Braun C, Elbert T, Birbaumer N. 1997. Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett*, 224 (1):5-8.
- Flor H, Denke C, Schaefer M, Grusser S. 2001. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet*, 357 (9270):1763-1764.
- Flor H, Elbert T, Muhlnickel W, Pantev C, Wienbruch C, Taub E. 1998. Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res*, 119 (2):205-212.
- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E. 1995. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375 (6531):482-484.
- Florence SL, Kaas JH. 1995. Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci*, 15 (12):8083-8095.
- Florence SL, Taub HB, Kaas JH. 1998. Large-scale sprouting of cortical connections after peripheral injury in adult macaque monkeys. *Science*, 282 (5391):1117-1121.
- Friedel R. 2011. Die komplexe Handverletzung und Mikroamputationsverletzungen. In: Towfigh H, Hierner R, Langer M, Friedel R, Hrsg. *Handchirurgie*. Heidelberg: Springer Verlag, 1058-1098.
- Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS, Turner R. 1995. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*, 2 (1):45-53.
- Fuhr P, Cohen LG, Dang N, Findley TW, Haghighi S, Oro J, Hallett M. 1992. Physiological analysis of motor reorganization following lower limb amputation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85 (1):53-60.

- Gabl M, Kropfl A. 2008. [Subjective impairment after macroamputation of the upper extremity]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 40 (1):31-34.
- Gajdosik RL, Bohannon RW. 1987. Clinical measurement of range of motion. Review of goniometry emphasizing reliability and validity. *Phys Ther*, 67 (12):1867-1872.
- Garraghty PE, Muja N. 1996. NMDA receptors and plasticity in adult primate somatosensory cortex. *J Comp Neurol*, 367 (2):319-326.
- Germann G, Wind G, Harth A. 1999. [The DASH(Disability of Arm-Shoulder-Hand) Questionnaire--a new instrument for evaluating upper extremity treatment outcome]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 31 (3):149-152.
- Germann G, Harth A, Wind G, Demir E. 2003. [Standardisation and validation of the German version 2.0 of the Disability of Arm, Shoulder, Hand (DASH) questionnaire]. *Unfallchirurg*, 106 (1):13-19.
- Giroux P, Sirigu A, Schneider F, Dubernard JM. 2001. Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands. *Nat Neurosci*, 4 (7):691-692.
- Gogia PP, Braatz JH, Rose SJ, Norton BJ. 1987. Reliability and validity of goniometric measurements at the knee. *Phys Ther*, 67 (2):192-195.
- Goldner RD, Howson MP, Nunley JA, Fitch RD, Belding NR, Urbaniak JR. 1990. One hundred eleven thumb amputations: replantation vs revision. *Microsurgery*, 11 (3):243-250.
- Gordon AM, Hung YC, Brandao M, Ferre CL, Kuo HC, Friel K, Petra E, Chinnan A, Charles JR. 2011. Bimanual training and constraint-induced movement therapy in children with hemiplegic cerebral palsy: a randomized trial. *Neurorehabil Neural Repair*, 25 (8):692-702.
- Graham B, Adkins P, Tsai TM, Firrell J, Breidenbach WC. 1998. Major replantation versus revision amputation and prosthetic fitting in the upper extremity: a late functional outcomes study. *J Hand Surg Am*, 23 (5):783-791.
- Gruesser SM, Winter C, Muhlneckel W, Denke C, Karl A, Villringer K, Flor H. 2001. The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees. *Neuroscience*, 102 (2):263-272.
- Guenther CM, Burger A, Rickert M, Crispin A, Schulz CU. 2008. Grip strength in healthy caucasian adults: reference values. *J Hand Surg Am*, 33 (4):558-565.
- Gummeson C, Atroshi I, Ekdahl C. 2003. The disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) outcome questionnaire: longitudinal construct validity and measuring self-rated health change after surgery. *BMC Musculoskelet Disord*, 4:11.
- Haas F, Hubmer M, Rappl T, Koch H, Parvizi I, Parvizi D. 2011. Long-term subjective and functional evaluation after thumb replantation with special attention to the Quick DASH questionnaire and a specially designed trauma score called modified Mayo score. *J Trauma*, 71 (2):460-466.
- Hackel ME, Wolfe GA, Bang SM, Canfield JS. 1992. Changes in hand function in the aging adult as determined by the Jebsen Test of Hand Function. *Phys Ther*, 72 (5):373-377.
- Hamilton A, Balnave R, Adams R. 1994. Grip strength testing reliability. *J Hand Ther*, 7 (3):163-170.
- Hammond G. 2002. Correlates of human handedness in primary motor cortex: a review and hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*, 26 (3):285-292.
- Hanten WP, Chen WY, Austin AA, Brooks RE, Carter HC, Law CA, Morgan MK, Sanders DJ, Swan CA, Vanderslice AL. 1999. Maximum grip strength in normal subjects from 20 to 64 years of age. *J Hand Ther*, 12 (3):193-200.

- Hattori Y, Doi K, Ikeda K, Estrella EP. 2006. A retrospective study of functional outcomes after successful replantation versus amputation closure for single fingertip amputations. *J Hand Surg Am*, 31 (5):811-818.
- Heller A, Wade DT, Wood VA, Sunderland A, Hewer RL, Ward E. 1987. Arm function after stroke: measurement and recovery over the first three months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50 (6):714-719.
- Hendry SH, Jones EG. 1986. Reduction in number of immunostained GABAergic neurones in deprived-eye dominance columns of monkey area 17. *Nature*, 320 (6064):750-753.
- Hierner R. 2010. Makroreplantation im Extremitätenbereich. In: Ruchholtz S, Wirtz CD, Hrsg. *Orthopädie und Unfallchirurgie*. Stuttgart: Thieme, 635-637.
- Hierner R, Berger A. 2005. Long-term results after total and subtotal macroamputations of the upper limb. *Eur J Plast Surg*, 28:119-130.
- Hierner R, Berger A. 2009. Amputationsverletzungen im Bereich der oberen Extremität. In: Berger A, Hierner R, Hrsg. *Plastische Chirurgie: Extremitäten*. Berlin, Heidelberg: Springer, 396-473.
- Hirche C, Germann G. 2010. Makroreplantationen - eine interdisziplinäre Herausforderung. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date*, 5:57-72.
- Hogdes JL, Lehmann EL. 1963. Estimates of Location Based on Rank Tests. *Ann Math Statist*, 34 (2):598-611.
- Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C. 1996. Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand) [corrected]. The Upper Extremity Collaborative Group (UECG). *Am J Ind Med*, 29 (6):602-608.
- Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C, Cohen LG. 2005. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, 128 (Pt 3):490-499.
- Ipsen T, Lundkvist L, Barfred T, Pless J. 1990. Principles of evaluation and results in microsurgical treatment of major limb amputations. A follow-up study of 26 consecutive cases 1978-1987. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 24 (1):75-80.
- Irlbacher K, Meyer BU, Voss M, Brandt SA, Roricht S. 2002. Spatial reorganization of cortical motor output maps of stump muscles in human upper-limb amputees. *Neurosci Lett*, 321 (3):129-132.
- Jain A, Ball C, Nanchahal J. 2003. Functional outcome following extensor synovectomy and excision of the distal ulna in patients with rheumatoid arthritis. *J Hand Surg Br*, 28 (6):531-536.
- Jain N, Florence SL, Kaas JH. 1998. Reorganization of Somatosensory Cortex After Nerve and Spinal Cord Injury. *News Physiol Sci*, 13:143-149.
- Janig W, McLachlan E. 1984. On the fate of sympathetic and sensory neurons projecting into a neuroma of the superficial peroneal nerve in the cat. *J Comp Neurol*, 225 (2):302-311.
- Jebsen RH, Taylor N, Trieschmann RB, Trotter MJ, Howard LA. 1969. An objective and standardized test of hand function. *Arch Phys Med Rehabil*, 50 (6):311-319.
- Jenkins WM, Merzenich MM. 1987. Reorganization of neocortical representations after brain injury: a neurophysiological model of the bases of recovery from stroke. *Prog Brain Res*, 71:249-266.
- Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles E. 1990. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol*, 63 (1):82-104.

- Jester A, Harth A, Germann G. 2005a. Measuring levels of upper-extremity disability in employed adults using the DASH Questionnaire. *J Hand Surg Am*, 30 (5):23-28.
- Jester A, Harth A, Wind G, Germann G, Sauerbier M. 2005b. Disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) questionnaire: Determining functional activity profiles in patients with upper extremity disorders. *J Hand Surg Br*, 30 (1):23-28.
- Jester A, Harth A, Wind G, Germann G, Sauerbier M. 2005c. [Does the disability of shoulder, arm and hand questionnaire (DASH) replace grip strength and range of motion in outcome-evaluation?]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 37 (2):126-130.
- Jonas HP. 2008. [Replantation or prosthesis: individual planning]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 40 (1):35-39.
- Juliano SL, Ma W, Eslin D. 1991. Cholinergic depletion prevents expansion of topographic maps in somatosensory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88 (3):780-784.
- Kaas JH. 1991. Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annu Rev Neurosci*, 14:137-167.
- Kaas JH, Florence SL. 1997. Mechanisms of reorganization in sensory systems of primates after peripheral nerve injury. *Adv Neurol*, 73:147-158.
- Kaneko T, Caria MA, Asanuma H. 1994. Information processing within the motor cortex. II. Intracortical connections between neurons receiving somatosensory cortical input and motor output neurons of the cortex. *J Comp Neurol*, 345 (2):172-184.
- Karl A, Muhlneckel W, Kurth R, Flor H. 2004. Neuroelectric source imaging of steady-state movement-related cortical potentials in human upper extremity amputees with and without phantom limb pain. *Pain*, 110 (1-2):90-102.
- Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, Cohen LG, Flor H. 2001. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci*, 21 (10):3609-3618.
- Kew JJ, Ridding MC, Rothwell JC, Passingham RE, Leigh PN, Sooriakumaran S, Frackowiak RS, Brooks DJ. 1994. Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *J Neurophysiol*, 72 (5):2517-2524.
- Klasen BW, Hallner D, Schaub C, Willburger R, Hasenbring M. 2004. Validation and reliability of the German version of the Chronic Pain Grade questionnaire in primary care back pain patients. *Psychosoc Med*, 1:Doc07.
- Klauser H, Stein S, Freimark C, Flatau I, Brunnemann S, Weber U. 2003. [Rehabilitation after replantation]. *Orthopade*, 32 (5):386-393.
- Knecht S, Ringelstein EB. 1999. [Neuronal plasticity exemplified by the somatosensory system]. *Nervenarzt*, 70 (10):889-898.
- Knecht S, Henningsen H, Elbert T, Flor H, Hohling C, Pantev C, Birbaumer N, Taub E. 1995. Cortical reorganization in human amputees and mislocalization of painful stimuli to the phantom limb. *Neurosci Lett*, 201 (3):262-264.
- Koman LA, Nunley JA. 1986. Thermoregulatory control after upper extremity replantation. *J Hand Surg Am*, 11 (4):548-552.
- Kretschmer T. 2014. MR-Neurographie. *Nervenchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Lagerstroem C, Nordgren B. 1998. On the reliability and usefulness of methods for grip strength measurement. *Scand J Rehabil Med*, 30 (2):113-119.
- Laing TA, Cassell O, O'Donovan D, Eadie P. 2012. Long term functional results from major limb replantations. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 65 (7):931-934.

- Landin L, Bonastre J, Casado-Sanchez C, Diez J, Ninkovic M, Lanzetta M, del Bene M, Schneeberger S, Hautz T, Lovic A, Leyva F, Garcia-de-Lorenzo A, Casado-Perez C. 2012. Outcomes with respect to disabilities of the upper limb after hand allograft transplantation: a systematic review. *Transpl Int*, 25 (4):424-432.
- LaStayo PC, Wheeler DL. 1994. Reliability of passive wrist flexion and extension goniometric measurements: a multicenter study. *Phys Ther*, 74 (2):162-174; discussion 174-166.
- Levy WJ, Jr., Amassian VE, Traad M, Cadwell J. 1990. Focal magnetic coil stimulation reveals motor cortical system reorganized in humans after traumatic quadriplegia. *Brain Res*, 510 (1):130-134.
- Liegeois F, Connelly A, Salmond CH, Gadian DG, Vargha-Khadem F, Baldeweg T. 2002. A direct test for lateralization of language activation using fMRI: comparison with invasive assessments in children with epilepsy. *Neuroimage*, 17 (4):1861-1867.
- Logothetis NK, Pfeuffer J. 2004. On the nature of the BOLD fMRI contrast mechanism. *Magn Reson Imaging*, 22 (10):1517-1531.
- Lotze M, Flor H, Grodd W, Larbig W, Birbaumer N. 2001. Phantom movements and pain. An fMRI study in upper limb amputees. *Brain*, 124 (Pt 11):2268-2277.
- Lotze M, Grodd W, Birbaumer N, Erb M, Huse E, Flor H. 1999. Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nat Neurosci*, 2 (6):501-502.
- Lotze M, Erb M, Flor H, Huelsmann E, Godde B, Grodd W. 2000. fMRI evaluation of somatotopic representation in human primary motor cortex. *Neuroimage*, 11 (5 Pt 1):473-481.
- Low JL. 1976. The reliability of joint measurement. *Physiotherapy*, 62 (7):227-229.
- Lundborg G. 2000. Brain plasticity and hand surgery: an overview. *J Hand Surg Br*, 25 (3):242-252.
- Lundborg G. 2003. Richard P. Bunge memorial lecture. Nerve injury and repair--a challenge to the plastic brain. *J Peripher Nerv Syst*, 8 (4):209-226.
- Lundborg G, Rosen B. 2001. Sensory relearning after nerve repair. *Lancet*, 358 (9284):809-810.
- Lundborg G, Rosen B. 2007. Hand function after nerve repair. *Acta Physiol (Oxf)*, 189 (2):207-217.
- MacIver K, Lloyd DM, Kelly S, Roberts N, Nurmikko T. 2008. Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain*, 131 (Pt 8):2181-2191.
- Makin TR, Scholz J, Filippini N, Henderson Slater D, Tracey I, Johansen-Berg H. 2013. Phantom pain is associated with preserved structure and function in the former hand area. *Nat Commun*, 4:1570.
- Malherbe M, Cheval D, Lejacques B, Vaiss L, Kerfant N, Le Nen D. 2013. [Major upper limb trauma: patients' outcomes in 22 cases]. *Chir Main*, 32 (4):219-225.
- Malt RA, McKhann C. 1964. Replantation of Several Arms. *JAMA*, 189:716-722.
- Mathiowetz V, Rennells C, Donahoe L. 1985a. Effect of elbow position on grip and key pinch strength. *J Hand Surg Am*, 10 (5):694-697.
- Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. 1985b. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil*, 66 (2):69-74.
- Matsuda M, Kato N, Hosoi M. 1981. The problems in replantation of limbs amputated through the upper arm region. *J Trauma*, 21 (5):403-406.
- Matsuo K, Chen SH, Tseng WY. 2012. AveLI: a robust lateralization index in functional magnetic resonance imaging using unbiased threshold-free computation. *J Neurosci Methods*, 205 (1):119-129.

- Mercier C, Leonard G. 2011. Interactions between Pain and the Motor Cortex: Insights from Research on Phantom Limb Pain and Complex Regional Pain Syndrome. *Physiother Can*, 63 (3):305-314.
- Merzenich MM, Jenkins WM. 1993. Reorganization of cortical representations of the hand following alterations of skin inputs induced by nerve injury, skin island transfers, and experience. *J Hand Ther*, 6 (2):89-104.
- Merzenich MM, Kaas JH, Wall JT, Sur M, Nelson RJ, Felleman DJ. 1983. Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience*, 10 (3):639-665.
- Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppmann A, Zook JM. 1984. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol*, 224 (4):591-605.
- Meuli-Simmen C, Canova M, Bollinger A, Meyer VE. 1998. Long-term follow-up after finger and upper-limb replantation: clinical, angiologic, and lymphographic studies. *J Reconstr Microsurg*, 14 (2):131-136.
- Meyer VE. 2003. Upper Extremity Replantation - A Review. *European Surgery*, 35 (4):167-173.
- Millesi H. 1985. Peripheral nerve repair: terminology, questions, and facts. *J Reconstr Microsurg*, 2 (1):21-31.
- Möller HE. 2002. Grundlagen der MRT. In: Rummeny EJ, Reimer P, Heindel W, Hrsg. *Ganzkörper-MR-Tomographie*. Stuttgart: Thieme, 1-26.
- Mueller M. 2010. *Chirurgie für Studium und Praxis*.
- Nagel B, Gerbershagen HU, Lindena G, Pfingsten M. 2002. [Development and evaluation of the multidimensional German pain questionnaire]. *Schmerz*, 16 (4):263-270.
- Navsarikar A, Gladman DD, Husted JA, Cook RJ. 1999. Validity assessment of the disabilities of arm, shoulder, and hand questionnaire (DASH) for patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 26 (10):2191-2194.
- Neugroschl C, Denolin V, Schuind F, Van Holder C, David P, Baleriaux D, Metens T. 2005. Functional MRI activation of somatosensory and motor cortices in a hand-grafted patient with early clinical sensorimotor recovery. *Eur Radiol*, 15 (9):1806-1814.
- Ng WK, Kaur MN, Thoma A. 2014. Long-term outcomes of major upper extremity replantations. *Can J Plast Surg*, 22 (1):9-13.
- Nicolelis MA, Lin RC, Woodward DJ, Chapin JK. 1993. Induction of immediate spatiotemporal changes in thalamic networks by peripheral block of ascending cutaneous information. *Nature*, 361 (6412):533-536.
- Novak CB, Anastakis DJ, Beaton DE, Katz J. 2009. Patient-reported outcome after peripheral nerve injury. *J Hand Surg Am*, 34 (2):281-287.
- Novak CB, Anastakis DJ, Beaton DE, Mackinnon SE, Katz J. 2010. Relationships among pain disability, pain intensity, illness intrusiveness, and upper extremity disability in patients with traumatic peripheral nerve injury. *J Hand Surg Am*, 35 (10):1633-1639.
- Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. 1996. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science*, 272 (5269):1791-1794.
- Nudo RJ, Jenkins WM, Merzenich MM, Prejean T, Grenda R. 1992. Neurophysiological correlates of hand preference in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci*, 12 (8):2918-2947.

- Nystroem UM, Nystroem NA. 1997. Continuous cervical epidural anesthesia in reconstructive hand surgery. *J Hand Surg Am*, 22 (5):906-912.
- Offenbaecher M, Ewert T, Sangha O, Stucki G. 2003. Validation of a German version of the 'Disabilities of Arm, Shoulder and Hand' questionnaire (DASH-G). *Z Rheumatol*, 62 (2):168-177.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87 (24):9868-9872.
- Pascual-Leone A, Torres F. 1993. Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain*, 116 (Pt 1):39-52.
- Pascual-Leone A, Peris M, Tormos JM, Pascual AP, Catala MD. 1996. Reorganization of human cortical motor output maps following traumatic forearm amputation. *Neuroreport*, 7 (13):2068-2070.
- Peacock K, Tsai TM. 1987. Comparison of functional results of replantation versus prosthesis in a patient with bilateral arm amputation. *Clin Orthop Relat Res*, (214):153-159.
- Pederson WC. 2001. Replantation. *Plast Reconstr Surg*, 107 (3):823-841.
- Pfingsten M, Nagel B, Emrich O, Seemann H, Lindena G, Korb J. 2007. Deutscher Schmerzfragebogen. Handbuch. Köln: DGSS:
- Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M. 1991. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science*, 252 (5014):1857-1860.
- Preissler S, Feiler J, Dietrich C, Hofmann GO, Miltner WH, Weiss T. 2013. Gray matter changes following limb amputation with high and low intensities of phantom limb pain. *Cereb Cortex*, 23 (5):1038-1048.
- Preissler S, Dietrich C, Meissner W, Huonker R, Hofmann GO, Miltner WH, Weiss T. 2011. Brachial plexus block in phantom limb pain: a case report. *Pain Med*, 12 (11):1649-1654.
- Prucz RB, Friedrich JB. 2014. Upper extremity replantation: current concepts. *Plast Reconstr Surg*, 133 (2):333-342.
- Raffin E, Mattout J, Reilly KT, Giroux P. 2012. Disentangling motor execution from motor imagery with the phantom limb. *Brain*, 135 (Pt 2):582-595.
- Recanzone GH, Merzenich MM, Jenkins WM. 1992a. Frequency discrimination training engaging a restricted skin surface results in an emergence of a cutaneous response zone in cortical area 3a. *J Neurophysiol*, 67 (5):1057-1070.
- Recanzone GH, Merzenich MM, Jenkins WM, Grajski KA, Dinse HR. 1992b. Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b owl monkeys trained in a frequency-discrimination task. *J Neurophysiol*, 67 (5):1031-1056.
- Reilly KT, Sirigu A. 2008. The motor cortex and its role in phantom limb phenomena. *Neuroscientist*, 14 (2):195-202.
- Reiser M, Semmler W. 2002. *Magnetresonanztomografie*. Berlin: Springer.
- Roericht S, Meyer BU, Niehaus L, Brandt SA. 1999. Long-term reorganization of motor cortex outputs after arm amputation. *Neurology*, 53 (1):106-111.
- Roericht S, Machetanz J, Irlbacher K, Niehaus L, Biemer E, Meyer BU. 2001. Reorganization of human motor cortex after hand replantation. *Ann Neurol*, 50 (2):240-249.
- Roericht S, Meyer BU, Niehaus L, Brandt SA. 1999. Long-term reorganization of motor cortex outputs after arm amputation. *Neurology*, 53 (1):106-111.

- Rosberg HE. 2014. Disability and health after replantation or revascularisation in the upper extremity in a population in southern Sweden - a retrospective long time follow up. *BMC Musculoskelet Disord*, 15:73.
- Ruijs AC, Jaquet JB, Kalmijn S, Giele H, Hovius SE. 2005. Median and ulnar nerve injuries: a meta-analysis of predictors of motor and sensory recovery after modern microsurgical nerve repair. *Plast Reconstr Surg*, 116 (2):484-494; discussion 495-486.
- Russell RC, O'Brien BM, Morrison WA, Pamamull G, MacLeod A. 1984. The late functional results of upper limb revascularization and replantation. *J Hand Surg Am*, 9 (5):623-633.
- Saies AD, Urbaniak JR, Nunley JA, Taras JS, Goldner RD, Fitch RD. 1994. Results after replantation and revascularization in the upper extremity in children. *J Bone Joint Surg Am*, 76 (12):1766-1776.
- Schecker LR, Chesher SP, Netscher DT, Julliard KN, O'Neill WL. 1995. Functional results of dynamic splinting after transmetacarpal, wrist, and distal forearm replantation. *J Hand Surg Br*, 20 (5):584-590.
- Schenke J. 2014. Das somatosensorische Profil von Patienten nach Makroreplantation im Bereich der oberen Extremität. Eine Untersuchung mittels Quantitativ Sensorischer Testung [Promotion]. Friedrich-Schiller-Universität Jena. *In Arbeit*
- Schick F. 2007. Grundlagen der Magnetresonanztomographie. *Der Radiologe*, 47 (1):7-26.
- Schneider F, Fink GR. 2007. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Berlin: Springer, 74.
- Schuster C. 2005. Hand. *Praxisbuch Unfallchirurgie*. Springer, 371-474.
- Schwabegger AH, Hussl H, Ninkovic MM, Anderl H. 1997. [Replantation in childhood and adolescence. Long-term outcome]. *Unfallchirurg*, 100 (8):652-657.
- Schweitzer I, Rosenbaum MB, Sharzer LA, Strauch B. 1985. Psychological reactions and processes following replantation surgery: a study of 50 patients. *Plast Reconstr Surg*, 76 (1):97-103.
- Schwenkreis P, Witscher K, Janssen F, Pleger B, Dertwinkel R, Zenz M, Malin JP, Tegenthoff M. 2001. Assessment of reorganization in the sensorimotor cortex after upper limb amputation. *Clin Neurophysiol*, 112 (4):627-635.
- Seyfarth H. 1974. [Principles of the neutral-zero-passage method]. *Beitr Orthop Traumatol*, 21 (5):276-285.
- Sharma S, Schumacher HR, Jr., McLellan AT. 1994. Evaluation of the Jebsen hand function test for use in patients with rheumatoid arthritis [corrected]. *Arthritis Care Res*, 7 (1):16-19.
- Sherman RA. 1989. Stump and phantom limb pain. *Neurol Clin*, 7 (2):249-264.
- Siemionow M, Mendiola A. 2010. Methods of assessment of cortical plasticity in patients following amputation, replantation, and composite tissue allograft transplantation. *Ann Plast Surg*, 65 (3):344-348.
- Solway SB, DE. McConnell, S. Bombardier, C. 2002. The DASH Outcome measure user's manual (2nd Edition). Toronto: Institute for Work & Health.
- Souer JS, Lozano-Calderon SA, Ring D. 2008. Predictors of wrist function and health status after operative treatment of fractures of the distal radius. *J Hand Surg Am*, 33 (2):157-163.
- Spaulding SJ, McPherson JJ, Strachota E, Kuphal M, Ramponi M. 1988. Jebsen Hand Function Test: performance of the uninvolved hand in hemiplegia and of right-handed, right and left hemiplegic persons. *Arch Phys Med Rehabil*, 69 (6):419-422.

- Sterr A, Muller MM, Elbert T, Rockstroh B, Pantev C, Taub E. 1998. Perceptual correlates of changes in cortical representation of fingers in blind multifinger Braille readers. *J Neurosci*, 18 (11):4417-4423.
- Su HH, Lui PW, Yu CL, Liew CS, Lin CH, Lin YT, Chang CH, Yang MW. 2005. The effects of continuous axillary brachial plexus block with ropivacaine infusion on skin temperature and survival of crushed fingers after microsurgical replantation. *Chang Gung Med J*, 28 (8):567-574.
- Sugun TS, Ozaksar K, Ada S, Kul F, Ozerkan F, Kaplan I, Ademohlu Y, Kayalar M, Bal E, Toros T, Bora A. 2009. [Long-term results of major upper extremity replantations]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 43 (3):206-213.
- Sullivan MD, Turner JA, Romano J. 1991. Chronic pain in primary care. Identification and management of psychosocial factors. *J Fam Pract*, 32 (2):193-199.
- Sunderland A, Tinson D, Bradley L, Hewer RL. 1989. Arm function after stroke. An evaluation of grip strength as a measure of recovery and a prognostic indicator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52 (11):1267-1272.
- Tajima T, Imai H. 1989. Results of median nerve repair in children. *Microsurgery*, 10 (2):145-146.
- Talairach J, Tournoux P. 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme.
- Tamai S. 1982. Twenty years' experience of limb replantation--review of 293 upper extremity replants. *J Hand Surg Am*, 7 (6):549-556.
- Taylor N, Sand PL, Jebsen RH. 1973. Evaluation of hand function in children. *Arch Phys Med Rehabil*, 54 (3):129-135.
- Thomsen L, Schlur C. 2013. [Incidence of painful neuroma after end-to-end nerve suture wrapped into a collagen conduit. A prospective study of 185 cases]. *Chir Main*, 32 (5):335-340.
- Turk DC, Dworkin RH, McDermott MP, Bellamy N, Burke LB, Chandler JM, Cleeland CS, Cowan P, Dimitrova R, Farrar JT, Hertz S, Heyse JF, Iyengar S, Jadad AR, Jay GW, Jermano JA, Katz NP, Manning DC, Martin S, Max MB, McGrath P, McQuay HJ, Quessy S, Rappaport BA, Revicki DA, Rothman M, Stauffer JW, Svensson O, White RE, Witter J. 2008. Analyzing multiple endpoints in clinical trials of pain treatments: IMMPACT recommendations. Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials. *Pain*, 139 (3):485-493.
- Uhlenbrock D. 2011. MRT und MRA des Kopfes, Indikationsstellung - Wahl der Untersuchungsparameter - Befundinterpretation. Stuttgart: Thieme, 26.
- Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L. 1990. Graded chronic pain status: an epidemiologic evaluation. *Pain* 40 (3):279-291.
- Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. 1992. Grading the severity of chronic pain. *Pain* 50 (2):133-149.
- Walaszek I, Zyluk A. 2008. Long term follow-up after finger replantation. *J Hand Surg Eur Vol*, 33 (1):59-64.
- Waldner-Nilsson B. 1997. Bedeutung der Hand - Psychologische Reaktionen auf eine Verletzung oder Erkrankung. In: Waldner-Nilsson B, Hrsg. Ergotherapie in der Handrehabilitation. Berlin Heidelberg New York: Springer, 1-3.
- Wall JT, Kaas JH. 1986. Long-term cortical consequences of reinnervation errors after nerve regeneration in monkeys. *Brain Res*, 372 (2):400-404.
- Wall JT, Kaas JH, Sur M, Nelson RJ, Felleman DJ, Merzenich MM. 1986. Functional reorganization in somatosensory cortical areas 3b and 1 of adult monkeys after median nerve repair: possible relationships to sensory recovery in humans. *J Neurosci*, 6 (1):218-233.

- Weiss T, Miltner WH, Adler T, Bruckner L, Taub E. 1999. Decrease in phantom limb pain associated with prosthesis-induced increased use of an amputation stump in humans. *Neurosci Lett*, 272 (2):131-134.
- Weiss T, Miltner WH, Liepert J, Meissner W, Taub E. 2004. Rapid functional plasticity in the primary somatomotor cortex and perceptual changes after nerve block. *Eur J Neurosci*, 20 (12):3413-3423.
- Weiss T, Miltner WH, Dillmann J, Meissner W, Huonker R, Nowak H. 1998. Reorganization of the somatosensory cortex after amputation of the index finger. *Neuroreport*, 9 (2):213-216.
- Weiss T, Miltner WH, Huonker R, Friedel R, Schmidt I, Taub E. 2000. Rapid functional plasticity of the somatosensory cortex after finger amputation. *Exp Brain Res*, 134 (2):199-203.
- Welker E, Soriano E, Van der Loos H. 1989. Plasticity in the barrel cortex of the adult mouse: effects of peripheral deprivation on GAD-immunoreactivity. *Exp Brain Res*, 74 (3):441-452.
- Werhahn KJ, Mortensen J, Van Boven RW, Zeuner KE, Cohen LG. 2002. Enhanced tactile spatial acuity and cortical processing during acute hand deafferentation. *Nat Neurosci*, 5 (10):936-938.
- Westphal T. 2007. [Reliability and responsiveness of the German version of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire (DASH)]. *Unfallchirurg*, 110 (6):548-552.
- Westphal T, Piatek S, Schubert S, Schuschke T, Winckler S. 2002. [Reliability and validity of the upper limb DASH questionnaire in patients with distal radius fractures]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 140 (4):447-451.
- Wiech K, Preissl H, Lutzenberger W, Kiefer RT, Topfner S, Haerle M, Schaller HE, Birbaumer N. 2000. Cortical reorganization after digit-to-hand replantation. *J Neurosurg*, 93 (5):876-883.
- Wilke M, Lidzba K. 2007. LI-tool: a new toolbox to assess lateralization in functional MR-data. *J Neurosci Methods*, 163 (1):128-136.
- Wrigley PJ, Gustin SM, Macey PM, Nash PG, Gandevia SC, Macefield VG, Siddall PJ, Henderson LA. 2009. Anatomical changes in human motor cortex and motor pathways following complete thoracic spinal cord injury. *Cereb Cortex*, 19 (1):224-232.
- Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P. 1997. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*, 120 (Pt 1):141-157.

9 Anhang

Tabellen

Tabelle 9.1: Zusammenfassung der mit dem Unfall in Zusammenhang stehenden Daten

VP-Nr.	Name	G	Alter_mess	Alter_unfall	Unfallmechanismus	Art des Unfalls	Berufswechsel?
1	BirE	M	68	65	Verkehrsunfall	PU	Berentet
2	GraS	M	56	53	Kappsäge	AU	Berentet
3*	ElsE	M	36	17	Holzhackmaschine	PU	Neu
4	JanB	M	57	43	Bushebebühne	AU	Neu
5	SteT	M	29	25	Verkehrsunfall	PU	Neu
6	DixV	M	61	49	Förderband	AU	Berentet
7	LehH	M	55	51	Hydraulische Presse	AU	Neu
8	MalA	W	38	35	Verkehrsunfall	PU	Alt
9	ArnR	M	33	19	Fräßmaschine	AU	Neu
10	SacH	M	25	24	Hydraulische Presse	AU	Neu
11	BomC	M	27	17	Zugüberfahung	PU	Alt
12	RomF	M	24	18	Industriefleischwolf	AU	Alt
13	WueR	M	62	48	Schneidemaschine	AU	Neu
14	BieD	M	40	34	Verkehrsunfall	AU	Neu
15	GatL	W	23	14	Zugüberfahung	PU	Alt
16	HauS	M	47	43	Kreissäge	PU	Neu
17	SchU	M	69	63	Schussverletzung	PU	Neu
18	AgsJ	M	47	32	Sturz durch Glasdach	PU	Neu
19	IssR	M	51	51	Verkehrsunfall	AU	Neu

Anmerkungen: G: Geschlecht, M: männlich; W: weiblich; Alter_mess: Alter zur Messung (in Jahren); Alter_unfall: Alter am Replantationstag (in Jahren); PU: Privatunfall, AU: Arbeitsunfall. VP-Nr. 3* erlitt eine Mikroamputation und wurde nachträglich ausgeschlossen.

Tabelle 9.2: Bewegungsumfang im Handgelenk nach Neutral-Null-Methode

VP-Nr.	Extension/Flexion						Abduktion/Adduktion					
	betroffene Seite			gesunde Seite			betroffene Seite			gesunde Seite		
1	0	0	5	35	0	40	0	5	5	35	0	15
2	15	0	40	60	0	70	30	0	15	50	0	10
4	15	0	5	65	0	65	5	0	5	40	0	30
5	0	0	0	70	0	75	0	0	0	50	0	25
6	50	0	55	60	0	70	25	20	0	45	0	35
7	0	40	70	55	0	70	10	0	0	40	0	30
8	65	0	50	70	0	65	0	0	10	45	0	25
9	25	0	65	75	0	75	35	0	0	60	0	20
10	15	0	30	75	0	80	5	0	10	60	0	30
11	15	0	0	65	0	75	0	0	10	45	0	20
12	40	0	65	70	0	80	20	0	0	55	0	25
13	0	5	5	60	0	65	25	20	0	40	0	30
14	0	25	40	80	0	75	5	0	15	40	0	30
15	0	35	85	75	0	90	5	0	5	55	0	35
16	0	0	15	60	0	50	5	0	15	40	0	20
17	45	0	50	35	0	65	30	0	20	45	0	10
18	60	0	45	60	0	75	0	0	0	40	0	20
MW	20,3	-	36,8	62,9	-	69,7	11,8	-	6,5	46,2	-	24,1

Anmerkungen: VP-Nr.: Versuchspersonennummer; bS: betroffene Seite; gS: gesunde Seite; MW: Mittelwert; Angaben der Werte in Winkelgrad (°).

Tabelle 9.3: Bewegungsumfang im Ellbogengelenk nach Neutral-Null-Methode

VP-Nr.	Extension/Flexion						Abduktion/Adduktion					
	Betroffene Seite			Gesunde Seite			Betroffene Seite			Gesunde Seite		
1	0	60	70	0	40	130	50	50	0	80	0	65
2	0	0	15	5	0	140	65	0	85	90	0	90
4	0	0	100	0	0	140	10	0	75	90	0	90
5	0	15	25	5	0	140	0	0	0	85	0	90
6	0	5	130	0	0	140	65	0	20	90	0	90
7	0	10	125	5	0	135	10	0	30	90	0	90
8	5	0	120	5	0	150	75	0	75	85	0	90
9	0	0	145	5	0	145	45	0	85	85	0	90
10	0	5	150	0	0	145	90	0	65	85	0	90
11	0	0	145	0	5	140	10	0	0	85	0	90
12	5	0	140	0	0	135	0	20	85	90	0	90
13	0	85	85	0	0	125	0	60	60	85	0	90
14	0	40	105	0	0	140	30	20	0	90	0	90
15	20	0	150	15	0	145	20	0	90	110	0	100
16	5	0	135	5	0	130	65	0	70	85	0	85
17	0	30	90	5	0	140	20	0	30	70	0	85
18	0	0	125	0	0	140	45	0	80	80	0	90
MW	2,1	-	109,1	2,9	-	138,8	35,3	-	50	86,8	-	88,5

Anmerkungen: VP-Nr.: Versuchspersonennummer; bS: betroffene Seite; gS: gesunde Seite; MW: Mittelwert; Angaben der Werte in Winkelgrad (°).

Tabelle 9.4: Messwerte für die Handkraft auf der betroffenen und nicht-betroffenen Seite sowie Ratio

VP-Nr.	Betroffene Seite	Gesunde Seite	Handkraft Ratio
1	4	27,3	14,65
2	19	65,6	28,96
4	1	40,6	2,46
5	X	48,3	0
6	1,3	47,3	2,75
7	X	34,6	0
8	X	27,33	0
9	29	47	61,70
10	4	40,6	9,85
11	2	43	4,65
12	9,3	58	16,03
13	0,43	32,6	1,32
14	-	-	-
15	0,33	30,3	1,09
16	10,3	43,67	23,59
17	11	38	28,95
18	X	61	0
MW	5,73	42,83	12,25
MW (12)	7,63	-	16,33

Anmerkungen: Handkraft dargestellt in kPa. MW: Mittelwert für alle Probanden. MW (12): Mittelwert für die Probanden, bei denen Faustschluss möglich war. X: es konnte kein Faustschluss ausgeführt werden. Für VP-Nr. 14 wurden keine Messwerte erhoben.

Tabelle 9.5: Vergleichende Darstellung der erhobenen Parameter von der gesamten Stichprobe sowie der fMRT-Gruppe

	Gesamte Stichprobe (N = 17)	fMRT – Gruppe (N = 9)
Alter (in Jahren)	44 ± 16,05	41,67 ± 15,24
Zeit (in Monaten)	89 ± 57,44	86,33 ± 63,64
Mittleres Ratio (in %)	43 ± 22,93	51,98 ± 12,97
Handkraft (in %)	12,25 ± 16,82	14,05 ± 20,19
DASH	43,38 ± 23,04	40,83 ± 25,08
Vielfache V (Jebsen)	7,88 ± 7,45	5,66 ± 4,72
FOM	34,14 ± 15,05	38,19 ± 15,44
DSM	4 ± 3,06	3,74 ± 3,62

Anmerkungen: Darstellung der Messergebnisse als MW ± SD; N: Stichprobengröße; FOM: Funktionelles Outcome nach Makroreplantation; DSM: durchschnittliches Schmerzmaß.

Tabelle 9.6: Darstellung des Bewegungsausmaßes in Abhängigkeit von der Verletzungshöhe

Lokalisation (Anzahl der Probanden)	Hand (1)		Unterarm (10)		Ellbogengelenk (2)		Oberarm (4)		Mittelwert	
	bS	Ratio	bS	Ratio	bS	Ratio	bS	Ratio	bS	Ratio
HG Ex/Flex	45	29,03	39,50	27,60	50,00	50,84	81,25	60,96	53,94	42,11
HG Abd/Add	15	16,67	18,50	26,79	25,00	45,46	3,75	5,14	15,56	23,52
EBG Ex Flex	145	100,00	104,00	73,18	35,00	26,25	67,50	64,92	87,88	66,09
EBG Pro/Sup	155	88,57	73,50	40,62	25,00	16,13	90,00	51,62	85,88	49,24
Mittelwert	90	58,57	58,88	42,05	33,75	34,67	60,63	45,66	90,00	58,57

Handkraft	bS	Ratio	bS	Ratio	bS	Ratio	bS	Ratio	bS	Ratio
Mittelwert	4	9,85	7,14	13,98	7,5	21,8	0,33	0,69	4,74	11,58

DASH Score	65,83	39,5	67,92	35,21	52,11
Vielfaches V	7,31	7,08	4,13	10,23	7,19
FOM	29,07	36,64	29,48	32,65	31,96

Anmerkungen: bS: betroffene Seite; Ratio: Verhältnis von betroffener zu gesunder Seite. HG: Handgelenk; EBG: Ellbogengelenk; FOM: Funktionelles Outcome nach Makroreplantation.

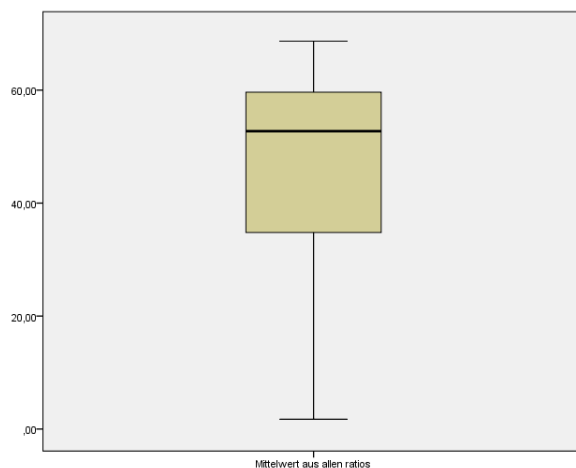
Boxplots

Abbildung 9.1: Boxplot zur Verteilung der Werte des mittleren Ratios in der Gesamtstichprobe.

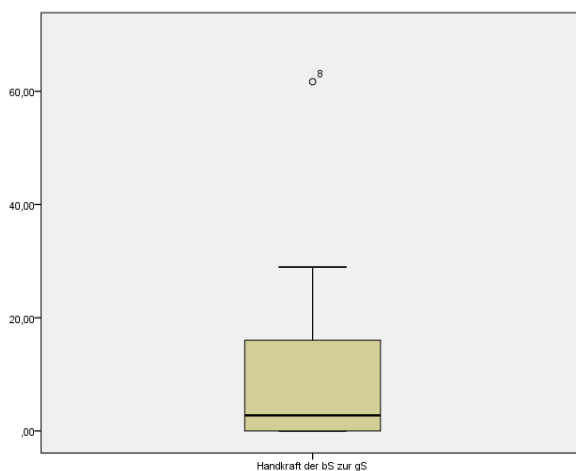


Abbildung 9.2: Boxplot zur Verteilung des Handkraft Ratios in der Gesamtstichprobe.

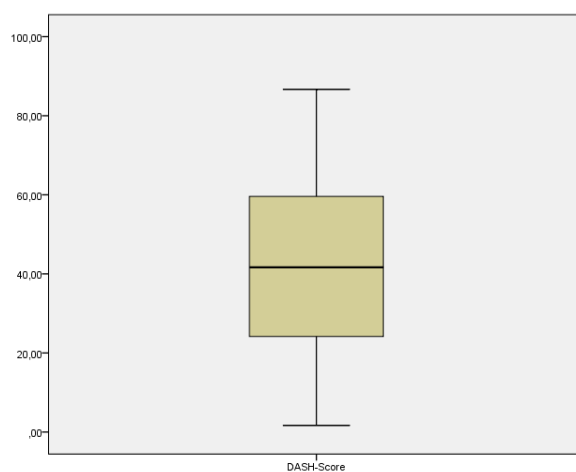


Abbildung 9.3: Boxplot zur Verteilung der Werte des DASH-Scores in der Gesamtstichprobe.

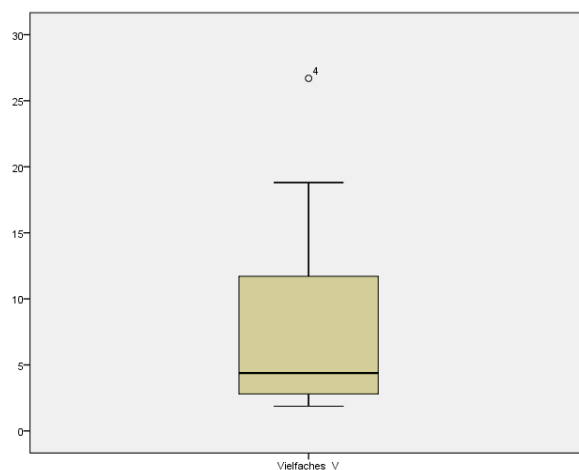


Abbildung 9.4: Boxplot zur Verteilung des Vielfachen V des Jebesen-Tests in der Gesamtstichprobe.

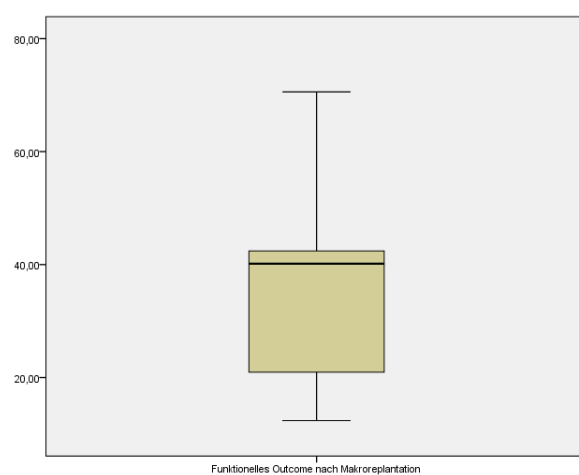


Abbildung 9.5: Boxplot zur Verteilung des Funktionellen Outcome nach Makroreplantation in der Gesamtstichprobe.

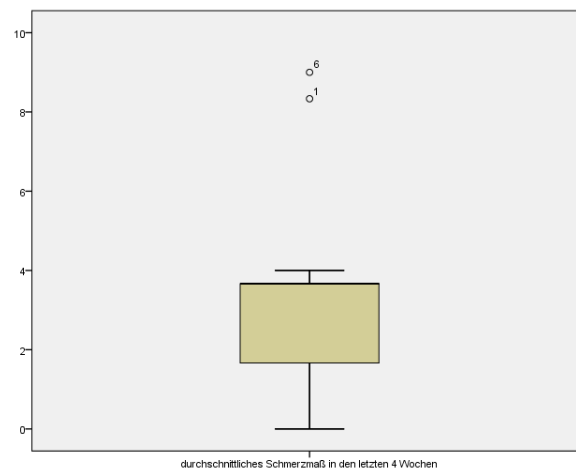


Abbildung 9.6: Boxplot zur Verteilung des durchschnittlichen Schmerzmaßes in den letzten vier Wochen in der Gesamtstichprobe.

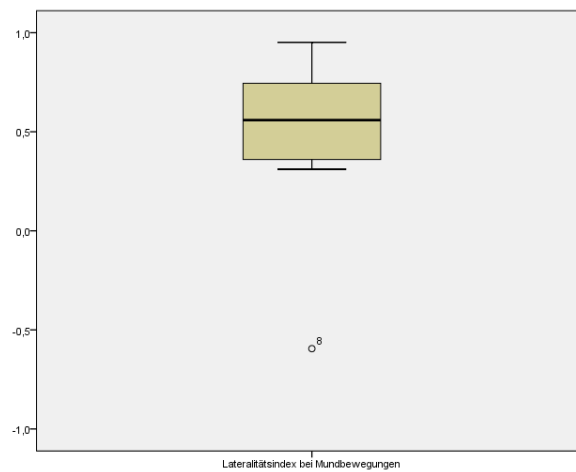


Abbildung 9.7: Boxplot zur Verteilung des Lateralitätsindex bei Mundbewegungen in der Teilstichprobe.

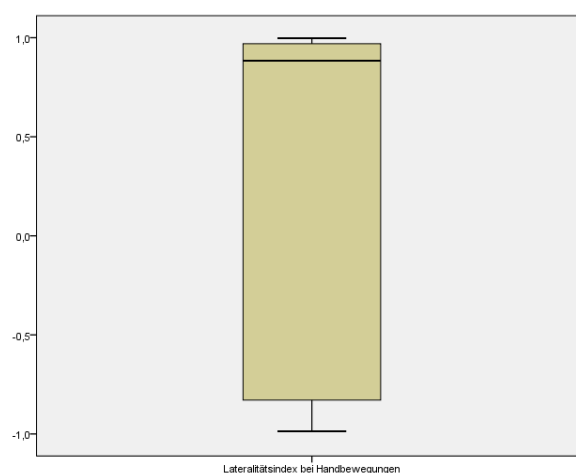


Abbildung 9.8: Boxplot zur Verteilung des Lateralitätsindex bei Handbewegungen in der Teilstichprobe.

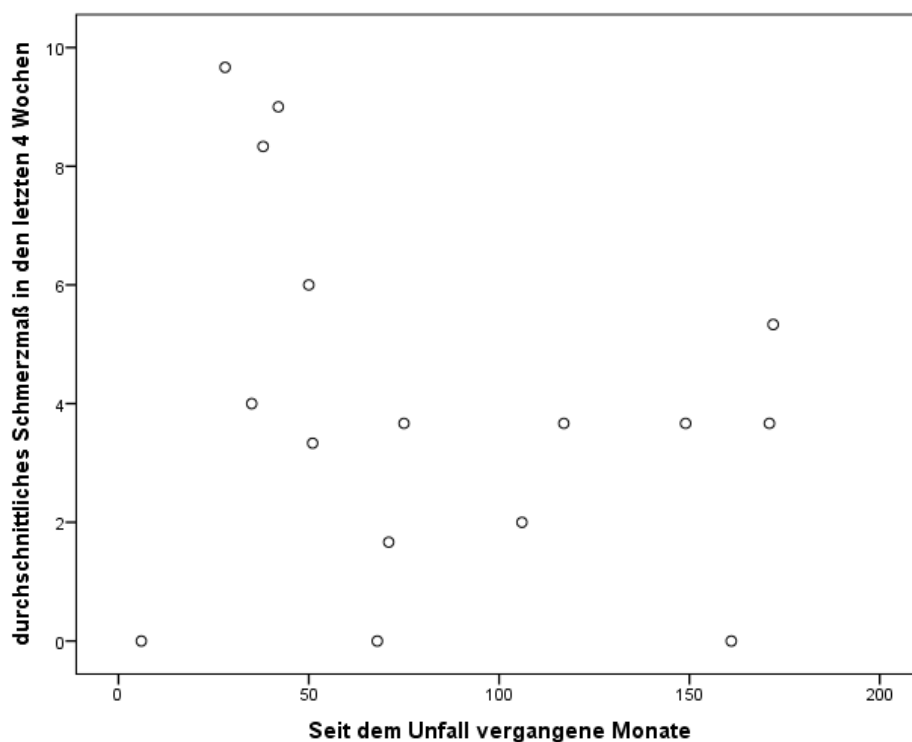
Verteilungsdiagramme

Abbildung 9.9: Abhängigkeit des durchschnittlichen Schmerzmaßes der letzten vier Wochen und der seit dem Unfall vergangenen Zeit

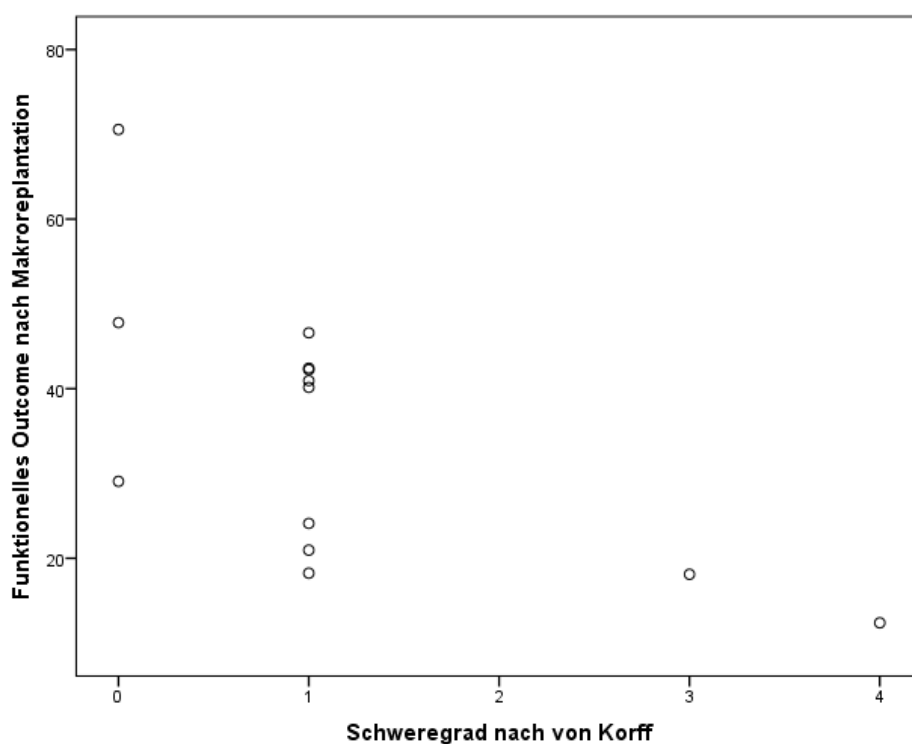


Abbildung 9.10: Abhängigkeit des funktionellen Outcome vom Schweregrad nach von Korff

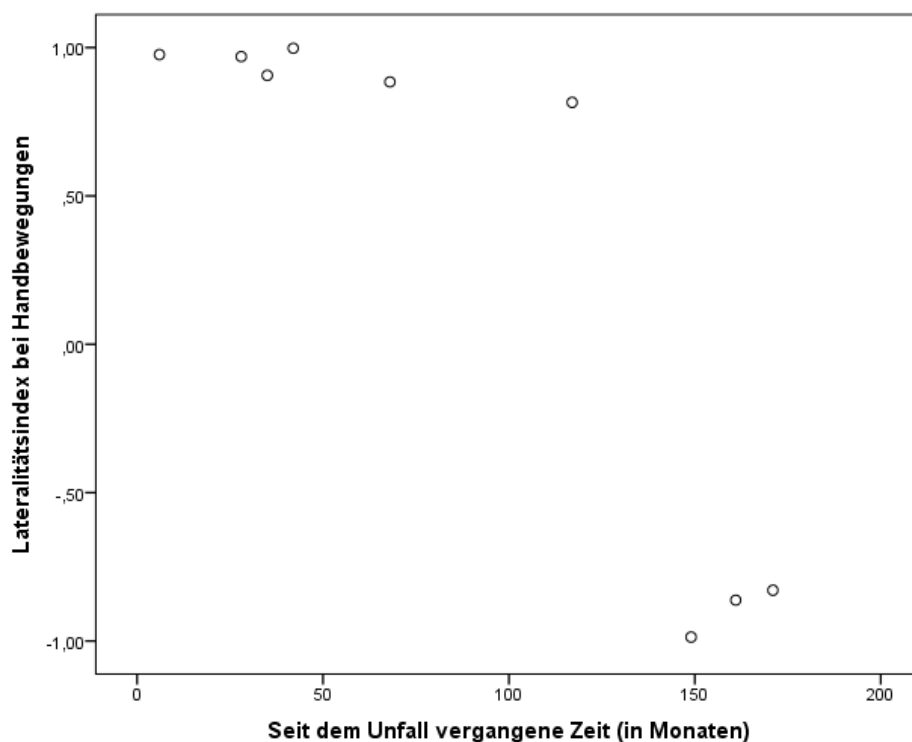


Abbildung 9.11: Abhängigkeit des Lateralitätsindex bei Handbewegungen von der seit dem Unfall vergangenen Zeit

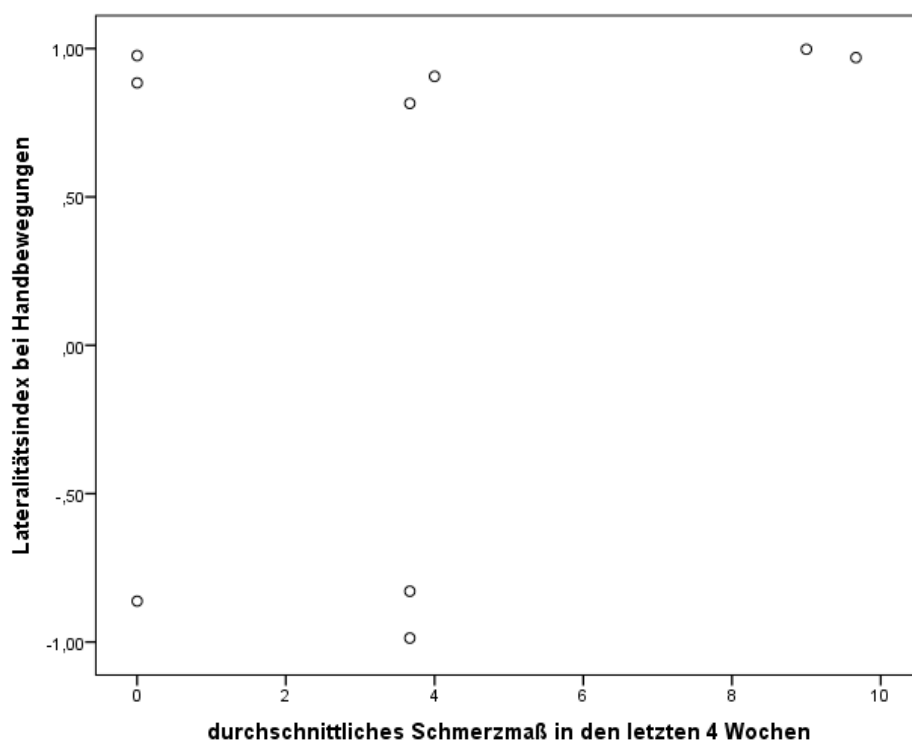


Abbildung 9.12: Abhängigkeit des Lateralitätsindex bei Handbewegungen von den erlebten Schmerzen in den letzten vier Wochen

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.1: Flussdiagramm über die in die Studie eingeschlossen Patienten	24
Abbildung 4.2: Verletzungslokalisationen (modifiziert nach Rosberg, 2014)	26
Abbildung 4.3: Darstellung der AC-PC-Ebene.....	42
Abbildung 5.1: Darstellung der kortikalen Aktivierung bei Hand- (links oben und unten) und Mundbewegungen (rechts oben und unten) bei VP-Nr. 12.....	67
Abbildung 9.1: Boxplot zur Verteilung der Werte des mittleren Ratios in der Gesamtstichprobe.	116
Abbildung 9.2: Boxplot zur Verteilung des Handkraft Ratios in der Gesamtstichprobe.	116
Abbildung 9.3: Boxplot zur Verteilung der Werte des DASH-Scores in der Gesamtstichprobe.	116
Abbildung 9.4: Boxplot zur Verteilung des Vielfachen V des Jebsen-Tests in der Gesamtstichprobe.	117
Abbildung 9.5: Boxplot zur Verteilung des Funktionellen Outcome nach Makroreplantation in der Gesamtstichprobe.....	117
Abbildung 9.6: Boxplot zur Verteilung des durchschnittlichen Schmerzmaßes in den letzten vier Wochen in der Gesamtstichprobe.	118
Abbildung 9.7: Boxplot zur Verteilung des Lateralitätsindex bei Mundbewegungen in der Teilstichprobe.....	118
Abbildung 9.8: Boxplot zur Verteilung des Lateralitätsindex bei Handbewegungen in der Teilstichprobe.....	118
Abbildung 9.9: Abhängigkeit des durchschnittlichen Schmerzmaßes der letzten vier Wochen und der seit dem Unfall vergangenen Zeit.....	119
Abbildung 9.10: Abhängigkeit des funktionellen Outcome vom Schweregrad nach von Korff	119
Abbildung 9.11: Abhängigkeit des Lateralitätsindex bei Handbewegungen von der seit dem Unfall vergangenen Zeit	120

Abbildung 9.12: Abhängigkeit des Lateralitätsindex bei Handbewegungen von den erlebten Schmerzen in den letzten vier Wochen	120
---	-----

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1: Zusammenfassende Stichprobenbeschreibung	25
Tabelle 4.2: Darstellung der Berechnung des Schweregrades nach von Korff sowie der Schweregradeinteilung. Aus Pfingsten et al. 2007. Seite 15	36
Tabelle 5.1: Bewegungsumfänge für betroffene und gesunde Seite sowie Ratios bei allen Probanden	50
Tabelle 5.2: Darstellung der einzelnen Messzeiten der Aufgaben des Jebsen-Tests	54
Tabelle 5.3: Zusammenfassende Darstellung aller Messwerte der Verhaltensdaten	59
Tabelle 5.4: Korrelationen zwischen den einzelnen Funktionstests und dem Gesamtmaß	60
Tabelle 5.5: Verteilungsparameter der einzelnen Variablen des Schweregrades nach v.Korff	61
Tabelle 5.6: Verteilung des Schweregrades nach von Korff	63
Tabelle 5.7: Darstellung der Voxelgrößen für Kontrast „Hand“ und „Mund“	65
Tabelle 6.1: Einflussfaktoren auf das funktionelle Outcome und die erlebten Schmerzen	71
Tabelle 9.1: Zusammenfassung der mit dem Unfall in Zusammenhang stehenden Daten	111
Tabelle 9.2: Bewegungsumfang im Handgelenk nach Neutral-Null-Methode	112
Tabelle 9.3: Bewegungsumfang im Ellbogengelenk nach Neutral-Null-Methode ...	113
Tabelle 9.4: Messwerte für die Handkraft auf der betroffenen und nicht-betroffenen Seite sowie Ratio	114
Tabelle 9.5: Vergleichende Darstellung der erhobenen Parameter von der gesamten Stichprobe sowie der fMRT-Gruppe	115
Tabelle 9.6: Darstellung des Bewegungsausmaßes in Abhängigkeit von der Verletzungshöhe	115

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die diese Promotion ermöglicht und zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

Zunächst bedanke ich mich bei Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gunther Hofmann für die Möglichkeit der Promotion an der Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie..

Ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. med., phil. habil. Thomas Weiß vom Institut für Biologische und Klinische Psychologie der FSU Jena für die Anregung des Dissertationsthemas, seiner umfassenden wissenschaftlichen Betreuung und vielen wertvollen Ratschlägen bei der Entstehung der Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich allen danken, die im Rahmen des Makroreplantationsprojektes zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben: Herrn Dr. med. Reinhard Friedel danke ich für die umfassenden Patientengespräche. Vielen Dank an Frau Adami für die Durchführung der ergotherapeutischen Untersuchungen und an Frau Juliane Racz für die angenehme Zusammenarbeit und Arbeitsteilung bei der gemeinsamen Datenerhebung. Darüber hinaus danke ich allen Patienten, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen.

Auch danke ich allen Mitarbeitern des Institutes für Biologische und Klinische Psychologie für ihre Hilfsbereitschaft und fachliche Unterstützung bei der Auswertung der Daten der funktionellen Magnetresonanztomografie.

Insbesondere gilt mein Dank Frau Dipl.- Psych. Kathrin Blume für die Zusammenarbeit im Rahmen des Makroreplantationsprojektes und die darüber hinaus bestehende kompetente Betreuung, für ihr unermüdliches Engagement und die zahlreichen konstruktiven Ratschläge, ohne die das Zustandekommen dieser Arbeit nicht möglich geworden wäre.

Nicht zuletzt möchte ich mich noch von ganzen Herzen bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich stets moralisch unterstützt haben und ohne deren unermüdliche Geduld und konstante Motivation diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

13 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med., phil. habil. Thomas Weiß sowie Frau Dipl. - Psych. Kathrin Blume,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe

Erfurt, 17.11.2015

Carolina Heinke, Verfasserin

